

EULER DE VILHENA GARCIA

**PROCESSAMENTO DE SINAIS
USANDO WAVELETS PARA CARACTERIZAÇÃO
DA REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR
DURANTE HIPOGLICEMIA**

FLORIANÓPOLIS

2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

**PROCESSAMENTO DE SINAIS
USANDO WAVELETS PARA CARACTERIZAÇÃO
DA REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR
DURANTE HIPOGLICEMIA**

Tese submetida à
Universidade Federal de Santa Catarina
como parte dos requisitos para a
obtenção do grau de Doutor em Engenharia Elétrica.

EULER DE VILHENA GARCIA

Florianópolis, agosto de 2005.

*Cada um que passa em nossa vida
Passa sozinho, pois cada pessoa é única
E nenhuma substitui a outra.
Cada um que passa em nossa vida
Passa sozinho, mas não vai só
Nem nos deixa sós.
Deixa um pouco de si
Leva um pouco de nós.
(Antoine de Saint-Exupéry)*

*Ninguém pode construir em teu lugar
as pontes que precisarás para atravessar o rio da vida.
(Friedrich Nietzsche)*

*Não há caminhos bem trilhados
Na direção para onde sigo.
Trago na minha mochila as pedras
Com que pavimento o caminho dos meus sonhos.
Assim, quanto mais ando nele,
Mais leve é o fardo que carrego*

AGRADECIMENTOS

A todos os meus amigos de mestrado/doutorado. Impossível resumir em poucas linhas a importância de vocês ao longo destes 5 anos. Só poderia citar Vinícius de Moraes, dizendo que "Tenho amigos que não sabem o quanto são meus amigos. Não percebem o amor que lhes devoto e a absoluta necessidade que tenho deles (...) Mas é delicioso que eu saiba e sinta que os adoro, embora não declare e não os procure. E às vezes, quando os procuro, noto que eles não têm noção de como me são necessários, de como são indispensáveis ao meu equilíbrio vital, porque eles fazem parte do mundo que eu, tremulamente, construí e se tornaram alicerces do meu encanto pela vida."

Ao meu orientador Jefferson. Por todas as vezes que me ouviu, por todas as vezes que me convenceu a ouvi-lo, por todas as vezes em que nada disso aconteceu e a discussão foi longe. Fica a certeza de um Professor Doutor de mérito e um amigo.

À minha família, pelo seu amor e apoio incondicionais. Sempre juntos para o que der e vier.

Há o dedo de cada um de vocês nesta tese. Cada letra digitada representa um pouco da minha dedicação a esse estudo. Mas cada espaço em branco simboliza as pausas que eu fazia nos meus dias para aprender com vocês, na sua conversa, na nossa convivência.

A CNPq e CAPES, pelo financiamento destes anos de pesquisa.

A Deus, por tornar isso tudo possível.

PUBLICAÇÕES

LANGLEY, P.; ALLEN, J.; BOWERS, E.; DRINNAN, M.; **GARCIA E. V.**; KING, S. T.; OLBRICH, T.; SIMS, A. J.; SMITH, F. E.; WILD, J.; ZHENG, D.; MURRAY, A. Analysis of RR Interval and Fibrillation Frequency and Amplitude for Predicting Spontaneous Termination of Atrial Fibrillation. In: *Proceedings of the 31st Computers in Cardiology Conference*, Chicago, 2004.

GARCIA, E. V.; MARQUES, J. L. B.; JAMES, R. A.; MURRAY, A. *Characterization of changes in cardiac repolarisation during hypoglycaemia*. In: *International Federation for Medical and Biological Engineering Proceedings*, João Pessoa, v. 5, n. 1, p. 1071-1074, 2004.

GARCIA, E. V.; MARQUES, J. L. B. A new index for quantitation of the ventricular repolarization. *International Journal of Bioelectromagnetism*, Tampere, v. 4, p. 249-250, 2002.

GARCIA, E. V.; MARQUES, J. L. B. A Beat-to-beat Ventricular Repolarization Analysis Based on Wavelet Transform Applied to the Detection of Hypoglycaemia. In: *Proceedings of the 2nd European Medical & Biological Engineering Conference*, Viena, v. 2, p. 356-357, 2002.

GARCIA, E. V.; MARQUES, J. L. B. Abordagem Diferenciada para a Caracterização da Repolarização Ventricular Durante Hipoglicemia. In: *XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica: anais de trabalhos completos*, S. José dos Campos, v. 5, p. 329-333, 2002.

GARCIA, E. V.; MARQUES, J. L. B. Sistema portátil para a aquisição simplificada do ecg: uma etapa preliminar para detecção automática da hipoglicemia. In: *Anales del XII Congreso Argentino de Bioingeniería*, Tafí del Valle, 2001. CD-ROM.

GARCIA, E. V.; MARQUES, J. L. B. Estudo para a Detecção Não-invasiva de Hipoglicemia Baseada na Análise do Eletrocardiograma. In: *Anais do II Congresso Latino-Americano de Engenharia Biomédica*, Havana, 2001. CD-ROM.

Resumo da Tese apresentada à UFSC como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Doutor em Engenharia Elétrica.

PROCESSAMENTO DE SINAIS USANDO WAVELETS PARA CARACTERIZAÇÃO DA REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR DURANTE HIPOGLICEMIA

Euler de Vilhena Garcia

08/2005

Orientador: Jefferson Luiz Brum Marques, PhD.

Área de Concentração: Engenharia Biomédica

Palavras-chave: Eletrocardiograma, Hipoglicemia, Wavelets, Diabetes Mellitus

Número de Páginas: 141

O quadro hipoglicêmico se origina a partir de reduções exarcebadas na taxa de glicose sanguínea, causando inclusive a morte caso não revertido a tempo. Esta tese objetiva o processamento do ECG durante hipoglicemia, visando testar a viabilidade de um detetor de hipoglicemia baseado neste sinal fisiológico. Assim, foi desenvolvido um algoritmo para a análise da repolarização ventricular baseado em transformada wavelet e procedeu-se à caracterização do ECG com o quadro hipoglicêmico, buscando distinguir hipoglicemia e normoglicemia. A metodologia desenvolvida se provou capaz de lidar com os desafios do processamento de ECG, tais como detecção do ponto J e delimitação dos limites da onda T. Para a análise, cerca de 17 variáveis foram identificadas no sinal não-promediado: fatores temporais, amplitudes e medidas morfológicas (como simetrias e áreas). Sinais de ECG simulados; coletados durante o exercício físico; e obtidos em um teste de estresse insulínico foram usados para refinamento do algoritmo. Na caracterização da hipoglicemia foram utilizados dados de 4 indivíduos diabéticos (2M e 2F) idades de $46,5 \pm 1,51$ anos (média \pm DP) obtidos em um grampeamento de glicose com o registro simultâneo do ECG em aparelho Holter (8 derivações, 16 horas de registro em média). Verificaram-se as mesmas alterações na repolarização ventricular descritas na literatura: notadamente o achatamento da onda T e mudanças na sua simetria. Variáveis redundantes foram descartadas: das 17 originais, 7 representaram 96,37% de toda variação registrada e 12 totalizaram 99,97%. A análise linear de discriminantes gerou modelos capazes de distinguir batimentos registrados em hipoglicemia ou normoglicemia. Sensibilidade de 68,7 % e especificidade de 73,10% foram obtidas analisando-se todos os indivíduos da amostra. A análise individual, contudo, registrou valores de até 98,8% e 91,20% de especificidade e sensibilidade, respectivamente. Acredita-se que tal variação é devida ao diferente grau de resposta contrarregulatória entre os indivíduos da amostra.

Abstract of Thesis presented to UFSC as a partial fulfilment of the requirements for the degree of Doctor in Electrical Engineering.

SIGNAL PROCESSING IN A WAVELET APPROACH TO CHARACTERIZATION OF VENTRICULAR REPOLARISATION DURING HYPOGLYCAEMIA

Euler de Vilhena Garcia

08/2005

Supervisor: Jefferson Luiz Brum Marques, PhD.

Area: Biomedical Engineering

Keywords: Eletrocardiogram, Hypoglycaemia, Wavelets, Diabetes Mellitus

Number of Pages: 141

Hypoglycaemia arises from unusually high falls at blood glucose (BG) rate, leading to death if not reversed in time. This thesis uses ECG signal processing in files recorded during hypoglycaemia episodes, aiming to assess the feasibility of an ECG-based hypoglycaemia detector. Firstly, we developed a wavelet-based algorithm for analysis of ventricular repolarisation. Further on, we established the characterization of ECG during hypoglycaemia, planning to distinguish between hypoglycaemia and normoglycaemia. The developed algorithm was able to overcome the challenges on ECG processing, notably J Point detection and assessment of T wave limits. From analysis, 17 variables were extracted from nonaveraged ECG signal: temporal information, wave amplitude and morphological measurements (areas and symmetry). Simulated ECGs; signals recorded during physical exercise; and data acquired in an Insulin Stress Test as well were used to refine processing. Data from 4 diabetic subjects (2M and 2F) age 46.5 ± 1.51 years (mean \pm SD) were recorded in a glucose clamping procedure, ECGs were recorded simultaneously on a Holter device (8 leads, 16-hour files on average). Flattening of T wave and symmetry changes were common during hypoglycaemia, similar findings to those reported in medical literature. To avoid variable redundancy, a factor analysis was done: from the 17 originally evaluated parameters, 7 described 96.37% of the total variance showed in the ECG signals and 12 hold 99.97% of the total information. Linear discriminant analysis was able to single out hypoglycaemic from normoglycaemic heart beats. We registered an overall sensibility of 68.7% and specificity of 73.10%. These values were further improved in an individual analysis, up to 98.8% specificity and 91.2% sensibility. We believe these differences between individual and overall analyses are due to differences in the magnitude of the counterregulatory responses among our sample individuals.

Sumário

LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xvii
LISTA DE ABREVIATURAS	xx
1 Introdução	1
1.1 Diabetes Mellitus	3
1.2 Tecnologias Não-invasivas para a Medição de Glicemia	5
1.2.1 O ECG como Ferramenta de Medição	9
1.3 Objetivos	12
1.3.1 Objetivos Específicos	13
1.4 Estrutura da Tese	14
2 Hipoglicemia	15
2.1 Frequência	16
2.2 Resposta Contrarregulatória	17
2.2.1 Sinais e Sintomas	17
2.2.2 Alterações no Eletrocardiograma	21

3	Wavelets	29
3.1	Estrutura do Capítulo	30
3.2	Transformadas de Fourier	31
3.3	Funções Wavelet	35
3.3.1	Principais Propriedades e Aplicações	38
3.4	Discretização e Implementação	41
3.5	Análise Multi-resolução	44
3.5.1	Transformada Wavelet Discreta e Codificação por Sub-bandas	46
3.6	Detecção de Singularidades	52
3.6.1	Lipschitz e Remoção de Ruído	54
3.7	Aplicações em Eletrocardiografia	55
4	Metodologia	57
4.1	Registro dos Dados	58
4.1.1	ECG Simulado	59
4.1.2	Exercício Físico	60
4.1.3	Teste de Estresse Insulínico (<i>Insulin Stress Test</i>)	60
4.1.4	Grampeamento de Glicose (<i>Glucose Clamping</i>)	62
4.2	Metodologia Proposta e Implementação	63
4.2.1	Processamento Inicial	65
4.2.2	Classificação dos <i>Modulus Maxima</i> e Remoção de Ruído	67
4.2.3	Detecção do complexo QRS	73

4.2.4	Caracterização da Onda T e Repolarização Ventricular	75
4.3	Caracterização da Hipoglicemia via ECG	80
4.3.1	Análise de Discriminantes	82
4.3.2	Métodos Estatísticos	83
5	Resultados obtidos	86
5.1	Detecção dos Pontos-chave do ECG	87
5.2	Exercício Físico	90
5.3	Teste de Estresse Insulínico (<i>Insulin Stress Test</i>)	95
5.4	Grampeamento de Glicose	101
5.5	Repolarização Ventricular e Hipoglicemia	106
6	Discussão	112
6.1	Metodologia	112
6.2	Registro dos Dados	115
6.3	Exercício Físico	118
6.4	Teste de Estresse Insulínico	119
6.5	Caracterização da Hipoglicemia pelo ECG	120
7	Conclusões	125
7.1	Trabalhos Futuros	127

APÊNDICES	142
A Eletrocardiografia	142
A.1 Membrana Plasmática	144
A.2 O Coração	150
A.2.1 Potencial de Ação Cardíaco	152
A.3 O Eletrocardiograma	157
A.3.1 Histórico	157
A.3.2 Modelos Físico-matemáticos da Excitação Cardíaca	159
A.3.3 Sistemas de Derivações	161
A.3.4 Nomenclatura	164
A.3.5 Relação entre o ECG e a excitação cardíaca	165
B Homeostase da Glicose e Diabetes	169
B.1 Regulação da Glicose	170
B.2 Insulina	173
B.2.1 Fatores que Afetam a Regulação da Insulina	176
B.3 Hormônios Contra-regulatórios	178
B.4 Diabetes Mellitus	179
B.4.1 Classificação	180
B.4.2 Metabolismo Energético em um Quadro de Deficiência Insulínica	180
B.4.3 Diabetes Mellitus e Hipoglicemia	182

Lista de Figuras

1.1	Ilustração de três tecnologias atualmente disponíveis no mercado: (a) Diasensor 1000, (b) e GlucoWatch (c) Minimed.	6
1.2	Representação esquemática de um batimento cardíaco, suas ondas e intervalos.	10
2.1	Diferenças entre os ECG coletados durante a glicemia normal (N – em preto) e hipoglicemia (H – em vermelho) (MARQUES et al., 1997).	23
2.2	Diferenças entre os ECG coletados a diferentes valores de glicemia durante um procedimento de indução de hipoglicemia.	23
2.3	Evolução das alterações eletrocardiográficas devidas à queda de potássio (LILLY, 1967).	26
3.1	STFT no plano tempo-frequência.	33
3.2	Resolução tempo-frequência da STFT.	34
3.3	Diagrama comparativo das resoluções das diferentes funções de análise. . .	38
3.4	Divisão do eixo das frequências.	39
3.5	Resolução tempo-frequência da transformada wavelet.	40
3.6	Diagrama de blocos do cálculo da transformada wavelet baseado na FFT (BENTLEY; MCDONNELL, 1994).	43
3.7	Diagrama da codificação por sub-bandas.	51

3.8	Relação entre as singularidades da função $f(x)$ e os pontos-chave para detecção de singularidades (RUSKAI et al., 1992).	52
4.1	Fluxograma ilustrativo do algoritmo desenvolvido para o processamento dos sinais de ECG.	65
4.2	Espectro de potência relativa do complexo QRS, ondas P e T, ruído muscular e artefatos de movimento. Adaptado de Afonso (1995).	66
4.3	Fluxograma descritivo da obtenção dos pontos locais de módulo máximo da transformada wavelet.	68
4.4	Ilustração dos dois tipos de janelas utilizadas na criação das MML por ponderação ao longo das diferentes escalas.	71
4.5	Representação de uma singularidade do tipo impulso e o comportamento da MML associada.	72
4.6	Representação de uma singularidade do tipo degrau e o comportamento da MML associada.	72
4.7	Representação de uma singularidade do tipo onda e o comportamento da MML associada.	73
4.8	Fluxograma do algoritmo de detecção do QRS.	75
4.9	Ilustração dos principais intervalos registrados no eletrocardiograma.	76
4.10	Fluxograma do algoritmo para a detecção de T_a (posição do pico da onda T).	76
4.11	Fluxograma do procedimento de detecção dos limites da onda T.	77
4.12	Ilustração de batimentos de ECG (traço largo, azul) juntamente com o respectivo traçado dos coeficientes da transformada wavelet na escala 2^3 (traço fino, em vermelho). A posição do ponto J encontra-se marcada pela linha tracejada vertical, enquanto a linha horizontal determina a extensão da respectiva onda T.	79

5.1	Ilustração de batimentos de ECG simulado (traço fino, azul) obtido a partir do simulador de McSharry et al. (2003) juntamente com o respectivo traçado dos coeficientes da transformada wavelet na escala 2^4 (traço fino, em verde). A posição original do pico da onda R encontra-se assinalada com o asterisco verde, coincidente com a passagem por zero da transformada wavelet. . . .	88
5.2	Ilustração de batimentos de ECG simulado (traço fino, azul) a partir de McSharry et al. (2003) juntamente com o respectivo traçado dos coeficientes da transformada wavelet na escala 2^6 (traço grosso, em vermelho). A posição original do T_a encontra-se assinalada com o asterisco verde, coincidente com a passagem por zero da transformada wavelet.	88
5.3	Ilustração de batimentos de ECG (traço largo, azul) juntamente com o respectivo traçado dos coeficientes da transformada wavelet na escala 2^6 (traço fino, em verde). A posição do T_a encontra-se marcada.	89
5.4	Ilustração de batimentos de ECG (traço largo, azul), juntamente com a marcação da extensão da onda T conforme detectada pelo algoritmo (linha horizontal com extremidades em asterisco) e delimitação do instante do início do intervalo QT.	89
5.5	Variação do segmento STc ao longo das diferentes frequência cardíacas obtidas antes, durante e após o exercício (Indivíduo 01)	91
5.6	Variação do segmento STc ao longo das diferentes frequências cardíacas obtidas antes, durante e após o exercício (Indivíduo 02).	91
5.7	Comportamento dos intervalos QT e QTc ao longo das diferentes frequências cardíacas obtidas antes, durante e após o exercício.	92
5.8	Comportamento dos intervalo de Repolarização Inicial (do inglês <i>early repolarisation</i>), corrigido pela forma de Bazett (RIc), ao longo das diferentes frequências cardíacas obtidas antes, durante e após o exercício físico. . . .	92

5.9	Evolução da razão QRS/T ao longo das diferentes frequências cardíacas obtidas antes, durante e após o exercício físico.	93
5.10	Comportamento das medidas de simetria (TSim e RepSim) ao longo das diferentes frequências cardíacas obtidas antes, durante e após o exercício físico.	93
5.11	Caracterização da onda T em indivíduos não-diabéticos antes, durante e após o exercício físico.	94
5.12	Valores de glicemia medidos em um teste de estresse insulínico. As curvas foram obtidas por regressão da série de valores glicêmicos coletados originalmente.	96
5.13	Batimentos registrados durante um teste de estresse insulínico.	96
5.14	Variação dos intervalos RR e QTc e de T_a durante a infusão de insulina no teste de estresse insulínico.	97
5.15	Variação dos intervalos RR e QTc e da amplitude de pico da onda T durante o teste de estresse insulínico, no período após a infusão.	98
5.16	Alterações morfológicas da repolarização ventricular durante a infusão de insulina em teste de estresse insulínico.	99
5.17	Alterações morfológicas da repolarização ventricular após a infusão de insulina em teste de estresse insulínico.	100
5.18	Alterações temporais (corrigidas pela fórmula de Bazett) na repolarização ventricular durante a infusão de insulina, em teste de estresse insulínico. . .	100
5.19	Alterações temporais (corrigidas pela fórmula de Bazett) na repolarização ventricular após a infusão de insulina, em teste de estresse insulínico. . . .	101
5.20	Batimentos registrados a diferentes valores de glicemia (Indivíduo A). . . .	102
5.21	Batimentos registrados a diferentes valores de glicemia (Indivíduo C). . . .	103

5.22	Batimentos registrados a diferentes valores de glicemia (Indivíduo B). . . .	105
5.23	Batimentos registrados a diferentes valores de glicemia (Indivíduo D). . . .	105
5.24	Gráfico dos autovalores calculados na Análise de Componentes Principais, ilustrando a porcentagem da informação armazenada em diferentes grupos.	107
A.1	Diferentes aplicações do diagnóstico por eletrocardiografia. Adaptado de Malmivuo e Plonsey (1995).	143
A.2	Esquema simplificado da criação da bicamada lipídica na membrana celular.	144
A.3	Permeabilidade relativa de diferentes moléculas em uma bicamada sintética de lipídeos. Adaptado de Alberts et al. (1994).	145
A.4	Diagrama esquemático com as estruturas externas do miocárdio. Adaptado de http://www.cardioconsult.com	150
A.5	Diagrama de um corte do miocárdio, evidenciando as principais estruturas internas. Adaptado de http://www. cardioconsult.com	151
A.6	Diagrama anatômico evidenciando as principais estruturas do sistema condutor do miocárdio. Adaptado de http://www. cardioconsult.com	152
A.7	Potencial de ação típico de uma célula do ventrículo	153
A.8	Diagrama dos diferentes potenciais de ação das várias células cardíacas. Adaptado de Malmivuo e Plonsey (1995).	156
A.9	Esquema dos problemas direto e inverso encontrados na eletrocardiografia. Adaptado de Malmivuo e Plonsey (1995).	160
A.10	Modelo eletrocardiográfico de Einthoven.	162
A.11	Localização das derivações unipolares. Adaptado de Malmivuo e Plonsey (1995).	163

A.12	Derivações aumentadas de Goldberger (MALMIVUO; PLONSEY, 1995). . . .	163
A.13	Características-padrão em um registro de ECG na derivação II de Einthoven (GANONG, 1989).	164
A.14	Geração de ECG nas derivações de Einthoven e a correspondente excitação cardíaca.	166
A.15	Período eletricamente vulnerável do ciclo cardíaco	167
B.1	Resumo esquemático do metabolismo da glicose nas células.	171
B.2	Representação esquemática dos limiares de glicose sangüínea para a ativa- ção dos diferentes componentes de defesa da hipoglicemia (HELLER, 1999; CRYER; POLONSKY, 1998; SHERWIN, 1993).	173
B.3	Pâncreas e sua posição no corpo humano. O detalhe mostra uma ilhota de Langerhans com a distribuição das diferentes células endócrinas – α , β e D (ou δ). Adaptado de (DREWS, 1996).	174
B.4	Padrão bifásico de liberação de insulina em resposta ao aumento da glicemia (MURRAY et al., 1990).	176
B.5	Diagrama esquemático resumido da desregulação metabólica do diabético tipo 1.	181

Lista de Tabelas

1.1	Principais alterações do ECG durante hipoglicemia.	2
2.1	Manifestações (sinais ou sintomas) associadas à hipoglicemia (CRYER et al., 2003; MCAULAY et al., 2001).	18
2.2	Prevalência dos sintomas comumente associados à hipoglicemia. Adaptado de McAulay et al. (2001).	20
2.3	Manifestações (sinais ou sintomas) associadas à hipoglicemia em crianças e idosos. Adaptado de McAulay et al. (2001).	20
2.4	Morbidade cardíaca devida à hipoglicemia severa.	22
2.5	Alterações do ECG relatadas durante hipoglicemia.	24
2.6	Abordagem metodológica empregada na pesquisa de hipoglicemia.	27
3.1	Valores de Lipschitz para algumas funções conhecidas. $\delta(v)$ é a função impulso centrada em v , $1(v)$ é um degrau unitário centrado em v	54
4.1	Formato dos diferentes arquivos de dados utilizados, descrevendo a ordem de registro das derivações do ECG.	65
4.2	Frequência central da banda de cada escala calculada para a 1ª derivada de uma Gaussiana de suporte compacto $[-5, 5]$	67

4.3	Diferenças básicas entre as diferentes manifestações da Síndrome do QT Longo (GIMA; RUDY, 2002; VIITASALO et al., 2002; ZHANG et al., 2000). . . .	80
4.4	Proporção de batimentos utilizados na criação das funções discriminantes e\ou no teste de validação das mesmas.	83
4.5	Proporção de batimentos utilizados na criação das funções discriminantes e/ou no teste de validação das mesmas por indivíduo do estudo.	84
5.1	Diferentes frequências cardíacas obtidas durante a coleta dos sinais eletrocardiográficos em indivíduos saudáveis.	90
5.2	Valores de glicose sanguínea medidos ao longo do teste de estresse insulínico, durante e após a infusão de insulina.	95
5.3	Comportamento da razão <i>QRS/T</i> ao longo das diferentes faixas de glicemia em um teste de estresse insulínico.	98
5.4	Diferenças observadas nos parâmetros analisados (média \pm SE) nos ECG dos indivíduos A e C em situações de hipoglicemia e normoglicemia. . . .	103
5.5	Diferenças observadas nos parâmetros analisados (média \pm SE) nos ECG dos indivíduos B e D em situações de hipoglicemia e normoglicemia. . . .	106
5.6	Porcentagem da variância total representada em cada componente.	107
5.7	Matriz de Componentes e sua correlação com cada uma dos parâmetros originalmente processados a partir do ECG.	108
5.8	Estatísticas descritivas dos eletrocardiogramas analisados ao longo das diferentes faixas de glicemia (média \pm SE) com todos os indivíduos levados em consideração, e a relação dos descritores utilizados em cada função de discriminação.	109
5.9	Indicadores de desempenho comparando o resultado geral das diferentes implementações.	109

5.10	Medidas de desempenho comparando o resultado das diferentes implementações analisando-se cada indivíduo da amostra separadamente.	111
A.1	Principais canais iônicos participantes da excitação de células cardíacas de mamíferos envolvidos no aporte intracelular de íons.	154
A.2	Outros canais iônicos participantes da excitação de células cardíacas de mamíferos.	155
A.3	Principais modelos usados em eletrocardiografia.	159
B.1	Principais ações da insulina, glucagon e catecolaminas no metabolismo energético.	175

Lista de Abreviaturas

AA	Aminoácidos
ADP	Adenosina difosfato
AGL	Ácidos graxos livres
AMR	Análise Multi-Resolução
Area(ST)	Área sob a curva do ECG no trecho do segmento ST
Area(TD)	Área sob a curva do ECG no trecho posterior da onda T
Area(TS)	Área sob a curva do ECG no trecho anterior da onda T
ATP	Adenosina trifosfato
AV	Atrioventricular (Nodo cardíaco)
CGMS	<i>Continuous Glucose Monitoring System</i>
CWT	<i>(Continuous Wavelet Transform)</i> Transformada Wavelet Contínua
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM	Diabetes Mellitus
DWT	<i>(Discrete Wavelet Transform)</i> Transformada Wavelet Discreta
ECG	Eletrocardiograma
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
g	Condutância de um dado canal iônico
GH	Hormônio do Crescimento (Somatotrofina)

ISFET	<i>Ion-sensitive Field Effect Transistor</i>
IV	Intravenosa
LQTS	Síndrome do QT Longo (<i>Long QT syndrome</i>)
MOSFET	<i>Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor</i>
QT	Intervalo QT (engloba desde o início da onda Q até o fim da onda T)
QTc	Intervalo QT normalizado em relação à frequência cardíaca
QTd	Dispersão do intervalo QT ao longo das derivações do ECG
RepSim	Simetria da Repolarização
RI	Segmento de Repolarização Inicial
SA	Sinoatrial (Nodo cardíaco)
\overline{ST}	Segmento ST
STFT ...	(<i>Short-Time Fourier Transform</i>) Transformada de Fourier independente do tempo
T_a	Amplitude de pico da onda T (do inglês <i>T apex</i>)
TD	Tempo de Descida da onda T
TF	Transformada de Fourier
TS	Tempo de Subida da onda T
$TSim$	Simetria da onda T
T_{Total}	Comprimento (ou duração) total da onda T
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Research</i>
V_m	Potencial de transmembrana

Capítulo 1

Introdução

O estado clínico da hipoglicemia¹ se origina a partir de reduções exarcebadas na taxa de glicose sangüínea. Esta apresenta sinais gradualmente mais sérios à medida que se intensifica: causa inicialmente suores, sonolência, queda de temperatura corporal e/ou alterações no comportamento, podendo evoluir para espasmos, coma profundo e até morte caso não revertida a tempo (CRYER et al., 2003; MCAULAY et al., 2001; GHEVONDIAN; NGUYEN, 1997; KARAM; YOUNG, 1994).

Algumas alterações eletrocardiográficas devidas à hipoglicemia (Tabela 1.1) foram descritas pela primeira vez ainda na década de 50. Tais alterações foram associadas, na época, à ação direta da adrenalina no músculo cardíaco, aos efeitos diretos da hipoglicemia propriamente dita, a mudanças no fluxo sangüíneo coronariano; ou, em outra hipótese, seriam decorrentes apenas de uma hipocalemia (concentração sangüínea de potássio abaixo dos valores normais) associada (PARRISH et al., 1952).

Contudo, o que seria de interesse científico restrito apenas, talvez, à eletrocardiologia ganhou novo impulso no início dos anos 90, quando foi relatada uma série de óbitos não explicados de pacientes diabéticos, em uma situação que se tornou conhecida como "Dead in Bed Syndrome". Indivíduos diabéticos, todos com a doença bem controlada, o tratamento

¹Hipoglicemia . concentração sangüínea de glicose inferior aos valores normais (abaixo de 3,0 mmol/L ou 54 mg/dL).

Tabela 1.1: Principais alterações do ECG durante hipoglicemia.

Referências Bibliográficas	Intervalo QT (Prolongamento)	Onda T (Achatamento ou Inversão)	Segmento ST (Depressão)
Harris et al. (2000)	✓	✓	
Marques et al. (1997)	✓	✓	
Ingelmo et al. (1998)	✓		✓
Heller (1999) ^a	✓	✓	✓
Robinson et al. (2003)	✓		
Markel et al. (1994)			✓
Miura et al. (1998)		✓	
Desouza et al. (2003)			✓
Fisher e Frier (1993)	✓	✓	
Eckert e Agardh (1998)	✓	✓	
McAulay et al. (2001) ^{a b}	✓		
Lindström et al. (1992)		✓	✓
Lloyd-Mostyn e Oram (1975)	✓	✓	✓
Ireland et al. (1998)		✓	
Parrish et al. (1952)	✓	✓	
Heller e Robinson (2000)	✓		
Leak e Starr (1962)		✓	

^aArtigo de revisão.

^bVer Tabela 1 no artigo.

correto e sem histórico de problemas cardiovasculares, eram encontrados inesperadamente mortos no seu leito após uma noite de sono. A autópsia dos corpos não revelou seqüelas no cérebro, ainda que evidências circunstanciais indicassem hipoglicemia noturna como sendo a causa direta ou indireta de 44% dos óbitos de diabéticos reportados à British Diabetic Association como súbitos ou inesperados durante o ano de 1989 (CAMPBELL, 1991; TATTERSALL; GILL, 1991).

Uma vez descartada a hipótese de morte por coma hipoglicêmico, vários estudos foram feitos com o intuito de elucidar mais detalhadamente a relação entre hipoglicemia e a "Dead in Bed Syndrome". Descobriu-se um fato que poderia ser considerado inusitado até então: problemas cardíacos têm de ser incluídos na lista dos fatores de morbidade e mortalidade relacionados à hipoglicemia.

Ficou demonstrado em diversos trabalhos (Tabela 1.1) que a hipoglicemia aumenta a instabilidade cardíaca, causando alterações isquêmicas e/ou arritmogênicas no metabolismo do coração. As mais comuns seriam o **prolongamento do intervalo QT**, os **desvios na**

inclinação do segmento ST, e alterações morfológicas na onda T (achatamento, inversão ou fusão com uma onda U de grande amplitude).

1.1 Diabetes Mellitus

Em indivíduos saudáveis, a hipoglicemia é uma condição rara devido à grande variedade de mecanismos fisiológicos envolvidos na regulação da glicose (explicados de forma resumida no Apêndice B). Entretanto, em pacientes diabéticos dependentes de injeções de insulina (sejam indivíduos tipo 1 ou tipo 2 em estágio avançado), a hipoglicemia é uma das complicações agudas mais comuns devido às dificuldades de adequação da dose de hormônio ao estilo de vida do indivíduo.

O *Diabetes Mellitus* (DM) é uma doença endócrina caracterizada por uma diminuição da produção de insulina, uma ação falha desse hormônio ou ambos os fatores. Acarreta um total descontrole no metabolismo energético do organismo, sendo que a ponta visível deste 'iceberg' de desregulação é a manifestação da hiperglicemia – taxa de glicose sanguínea acima dos valores normais. Uma patologia antiga – já diagnosticada pelos egípcios há 3.000 anos – mas que atingiu dimensões pandêmicas atualmente devido a novos fatores ambientais e comportamentais (ZIMMET et al., 2001).

Os indivíduos diabéticos eram estimados em torno de 150 milhões no ano 2000. Para 2010, as previsões se situam entre 221 a 239 milhões de portadores (ZIMMET et al., 2001; MANDRUP-POULSEN, 1998); chegando aos 300 milhões de diabéticos em todo o mundo no ano 2025, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). No Brasil, o Ministério da Saúde (através da sua Secretaria de Atenção à Saúde) trabalha com estimativas de 11 milhões de diabéticos atualmente². Destes, se considera que 22% são diabéticos tipo 1 e 78% são diabéticos tipo 2 de acordo com o Hiperdia (Serviço de Informação do Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial do Ministério da Saúde)³.

²Dados do site oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes: www.diabetes.org.br.

³Dados obtidos no site oficial do Ministério da Saúde: www.saude.gov.br.

Até o início da década de 1920, o DM tinha sua terapêutica baseada em uma vida de restrições – em especial, uma dieta de fome denominada regime de Allen (GANONG, 1989). A atual terapia – efetivada através de hipoglicemiantes orais ou injeções de insulina – objetiva uma melhoria na qualidade de vida por meio da redução dos níveis de glicose sangüínea para o mais próximo possível dos valores normais. As dificuldades na adequação da dose de medicamento com o estilo de vida do diabético, entretanto, acarretam reduções exarcebadas na taxa de glicose, originando o estado clínico da hipoglicemia.

Nem todos os indivíduos diabéticos apresentam hipoglicemias realmente sérias. A terapia considerada padrão (injeções de insulina duas vezes ao dia) de pacientes com diabetes tipo 1 produz hipoglicemias severas em aproximadamente 10 a 30% dos pacientes a cada ano (HELLER, 1999). Embora tais estatísticas revelem que episódios severos de hipoglicemia não sejam assim tão comuns, pesquisas reportam a existência de hipoglicemias noturnas em 50% dos pacientes submetidos à terapia insulínica, sendo que deste percentual a metade não é reconhecida pelo próprio indivíduo diabético (AMIEL, 1998).

Hipoglicemias noturnas, por sua vez, são importantes por duas grandes razões: dificultam o sucesso da terapia (cujo objetivo principal geralmente é a manutenção da glicemia dentro da faixa normal de valores) colocando em risco, conseqüentemente, todos os benefícios até então alcançados; exposições sucessivas e recorrentes a quadros hipoglicêmicos suaves podem impedir o reconhecimento de crises futuras por meio de alterações na atividade do sistema simpato-adrenal, diminuindo a resposta contrarregulatória e minimizando os sintomas e sinais associados à hipoglicemia. Isto tudo resulta em hipoglicemias assintomáticas (*hypoglycaemia unawareness*) (DAVIS et al., 2000; PARAMORE et al., 1999; AMIEL, 1998).

Estudos americanos e ingleses de amplo espectro (denominados DCCT e UKPDS, respectivamente), alegam que – independentemente do tipo de diabetes apresentado pelo indivíduo – o controle mais restrito da glicemia através de uma terapia intensiva com insulina reduz significativamente as complicações microvasculares decorrentes da doença, mas aumenta a frequência das crises hipoglicêmicas (tanto brandas quanto severas). Quando comparados com o grupo de controle, diabéticos tipo 1 apresentaram um risco relativo 3,28

maior de manifestarem hipoglicemias severas; 3,02 vezes maior de coma ou seqüelas; 1,5 mais hospitalizações decorrentes de hipoglicemia (MCCALL, 2002). Também foi registrado que em diabéticos tipo 1 o incremento da frequência das crises hipoglicêmicas em decorrência da terapia insulínica intensiva seria muito mais acentuado do que em diabéticos tipo 2 (MANDRUP-POULSEN, 1998; UKPDS, 1998).

Tal aumento da frequência das crises hipoglicêmicas tem impacto decisivo no tratamento do diabetes. A prática clínica diária demonstra que esta complicação é a maior restrição ao objetivo-base da terapêutica para o diabetes, que seria a manutenção da taxa de glicose sanguínea dentro da faixa normal de valores em jejum – de 3,0 a 6,0 mmol/L ou de 54 a 108 mg/dL (SANTOSO; MAREELS, 2000; UKPDS, 1998; AMIEL, 1998). Deste modo, apesar de todos os benefícios comprovados, a adoção irrestrita pela comunidade médica da terapia insulínica intensiva para o diabetes é dependente do monitoramento contínuo da glicose a fim de prevenir hipoglicemias – um desafio tecnológico ainda não completamente superado.

1.2 Tecnologias Não-invasivas para a Medição de Glicemia

Existem várias metodologias para a medição não-invasiva ou minimamente invasiva da glicose, todas com restrições. Quaisquer sensores para glicose – estando ainda na fase de projeto, já implementados ou disponíveis comercialmente – podem ser divididos em duas categorias: *não-enzimáticos* e *enzimáticos*. Incluem-se no primeiro grupo as seguintes topologias (KLONOFF, 1997):

- **NIR** (Near Infrared – Infravermelho próximo) **Espectroscopia**. Similar à tecnologia usada em oximetria para a medição da saturação de oxigênio no sangue, requer uma fonte infravermelha externa;
- **FIR** (Far Infrared – Infravermelho distante) **Espectroscopia**. Esta técnica mede a absorção pela glicose da radiação infravermelha distante contida nas emissões naturais de calor do corpo humano. Fontes externas não são necessárias, todavia o protótipo desenvolvido necessita resfriamento criogênico;

- **Impedância das Ondas de Rádio.** A glicose – como qualquer soluto não-iônico em uma solução aquosa – atenua a amplitude e desloca a fase de um feixe incidente de ondas de rádio de acordo com a sua concentração. Esta tecnologia é aplicada na indústria para a diferenciação dos tipos de cereais que compõem o alimento;
- **Rotação óptica de luz polarizada ou Polarimetria.** A rotação do plano de polarização em um feixe de luz que atravesse uma solução aquosa de glicose é proporcional a sua concentração. A indústria alimentícia emprega esta tecnologia para medir a quantidade de açúcar nos alimentos.

A tecnologia de reflexão da radiação infra-vermelha resultou no primeiro sensor não-invasivo de glicose disponível comercialmente, o Diasensor[©] (Figura 1.1(a)). Este aparelho já se encontra disponível na Europa mas ainda não foi aprovado para uso nos Estados Unidos. Entretanto, seu preço o torna proibitivo à maioria das pessoas e suas dimensões comprometem sua portabilidade.

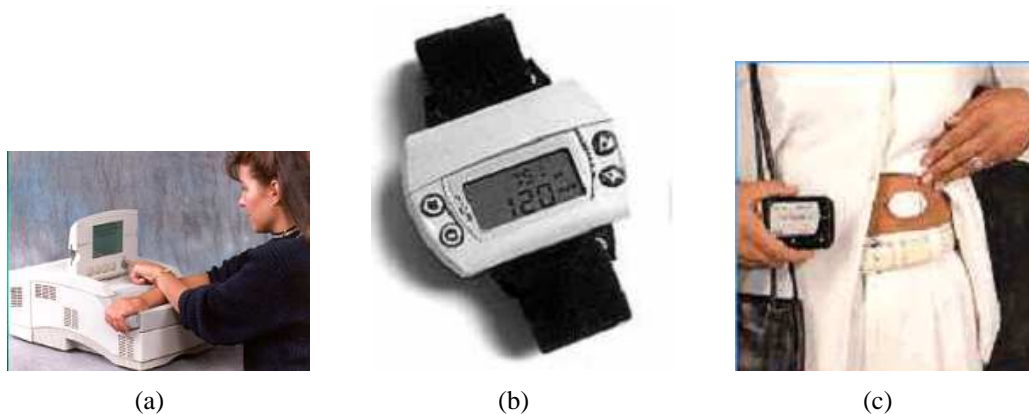


Figura 1.1: Ilustração de três tecnologias atualmente disponíveis no mercado: (a) Diansensor 1000, (b) e GlucoWatch (c) Minimed.

Todas as outras abordagens supracitadas, apesar de serem utilizadas em outros processos biomédicos ou industriais, ainda não resultaram em um sensor de glicose confiável clinicamente. A confiabilidade clínica de um sensor se traduz na manutenção da funcionalidade *in vivo* do mesmo, envolvendo fatores de *design* (estabilidade da calibração; sensibilidade, especificidade e repetibilidade das medições); e da resposta do organismo à implantação

subcutânea quando esta é necessária (reação inflamatória local; estabilidade local da temperatura, pH e substratos) (MOUSSY, 2002; GERRITSEN, 2002; UPDIKE et al., 2000).

As metodologias enzimáticas envolvem o uso de tecnologia sem radiação, sendo que várias delas já se encontram avançadas o suficiente para a geração de protótipos ou mesmo dispositivos comercialmente disponíveis. Destacam-se entre elas:

- **Iontoforese Reversa.** A glicose é extraída através da pele pela aplicação de uma corrente elétrica. Esta corrente atrai o sal que, por sua vez, traz consigo água e – conseqüentemente – glicose. O GlucoWatch Biographer[©] é um aparelho baseado nesta tecnologia e disponível comercialmente com o aval do FDA (Food and Drug Administration) para uso clínico (Figura 1.1(b)). Concebido em formato de um relógio de pulso, após a extração da glicose esta reage com a enzima glucose-oxidase presente em uma almofada na base do visor;
- **Extração de Fluido Intersticial.** Agulhas de micro-diálise são usadas para coletar o fluido intersticial e, junto consigo, glicose. Recentemente, um dispositivo baseado nesta tecnologia – Minimed CGMS[©] – também recebeu a aprovação do FDA para o uso pelos profissionais da área de saúde (Figura 1.1(c));
- **ISFET** (Ion-sensitive Field Effect Transistor; Transistor de Efeito de Campo sensível a Íons). Baseado na arquitetura MOSFET, o ISFET possui sua tensão de limiar modulada quimicamente. Os atuais sensores de glicose baseados em ISFET usam uma membrana com enzimas imobilizadas acoplada a um pH-ISFET. Sua grande limitação é um tempo de estabilização ainda muito longo para aplicações práticas (PARK et al., 2001; WILSON et al., 2001).

O GlucoWatch permite a medição não-invasiva da glicose de modo automatizado (até 3 análises por hora) e avisa o usuário caso os valores obtidos estejam abaixo de um limiar de alarme pré-ajustado. As limitações deste aparelho são o tempo de atraso entre os valores reais da glicemia e as leituras obtidas; e a relação de compromisso existente entre a sensibilidade e a especificidade obtidas (aquela aumentando e esta diminuindo à medida que limiares de

alarme mais altos são utilizados). O tempo de atraso é devido ao ciclo de funcionamento de 20 (vinte) minutos de duração, resultando não em leituras instantâneas do valor de glicose mas sim em uma média temporal destes valores. Também é necessária a recalibração deste aparelho com medidas de glicose obtidas através de punção digital a cada 12 horas ou após a troca do reagente (PITZER et al., 2001).

A relação de compromisso entre sensibilidade e especificidade ocorre em decorrência dos aumentos registrados em ambas as taxas de valores verdadeiros-positivos e falsos-positivos de forma diretamente proporcional ao aumento do limiar de alarme. Esta relação atinge seu ponto ótimo quando o alarme é ajustado entre 1,1 e 1,7 mmol/L acima do limiar que se quer realmente detectar. Assim, o GlucoWatch não é recomendado para a detecção de hipoglicemia propriamente dita, seu uso deve se ater ao reconhecimento da diminuição progressiva da glicemia antes que esta atinja valores críticos (PITZER et al., 2001).

O Minimed CGMS[®] foi desenvolvido em sua versão atual para ser utilizado como um sistema de monitoração ambulatorial, armazenando todas as medições em sua memória interna. O sistema mede a concentração de glicose no tecido subcutâneo a cada 5 (cinco) minutos durante um período de 3 (três) dias. Ao fim deste período, os dados são transferidos para um computador e os níveis de glicose são calculados.

Algumas ressalvas devem ser feitas no tocante à confiabilidade deste produto: O usuário deve (através de punção digital) efetuar pelo menos 4 (quatro) medições diárias da taxa de glicose sangüínea para efeitos de calibração. Essas medições devem englobar o mais amplo espectro de valores possível, caso contrário o aparelho não será capaz de acompanhar as variações da glicemia (MONSOD et al., 2002). Recomenda-se ainda cautela em se formular decisões terapêuticas baseadas apenas na leitura deste aparelho: alguns estudos indicam que as leituras do Minimed CGMS são fortemente dependentes do local de uso do dispositivo no corpo, prejudicando assim a repetibilidade das medições (METZGER et al., 2002).

As restrições presentes nos atuais sensores não-invasivos de glicose deram impulso à tecnologia de medição indireta de glicemia ou detecção de hipoglicemia a partir de seus sintomas. Um indivíduo que esteja sofrendo uma crise hipoglicêmica apresenta alguns dos

seguintes sinais: confusão, visão dupla ou enevoada, palidez, sudorese, taquicardia, perda de concentração, frio, fadiga, tremores, dores de cabeça, náusea e fala arrastada (CRYER et al., 2003; MCAULAY et al., 2001). Destes, o frio e a sudorese excessiva foram os primeiros sintomas a serem usados para a detecção de hipoglicemia (quantificados como mudanças na temperatura e na condutância da pele, respectivamente).

Aparelhos portáteis foram desenvolvidos (o Diabalert[©] e o SleepSentry[©]), mas os resultados demonstraram que não é possível uma detecção com a acuidade necessária se utilizando de tão poucos parâmetros (PITZER et al., 2001; PICKUP, 1982). Outros estudos testaram um conjunto diverso de parâmetros, incluindo tanto eletroencefalograma, padrões respiratórios e frequência cardíaca (GHEVONDIAN; NGUYEN, 1997) quanto fluxo sanguíneo e intervalo do pulso arterial (HARRIS et al., 1996). O desempenho foi inconclusivo, demandando mais testes.

1.2.1 O ECG como Ferramenta de Medição

De modo geral, nos sistemas de detecção indireta desenvolvidos, o eletrocardiograma (ECG) foi apenas mais um parâmetro na identificação da hipoglicemia. A análise do ECG se restringia ao cálculo da frequência cardíaca e à constatação do quadro de taquicardia. À medida que as alterações eletrocardiográficas devidas à hipoglicemia foram sendo constatadas, estas poderiam ter sido consideradas como parâmetros na detecção não-invasiva indireta da hipoglicemia. Contudo, no estado atual da tecnologia apenas os intervalos QT e QTc⁴ (vide Figura 1.2 para uma ilustração do batimento cardíaco com suas ondas e intervalos) foram utilizados além da frequência cardíaca.

A escolha dos intervalos QT e QTc se justifica no mecanismo da resposta contrarregulatória à queda na glicemia. De forma simplificada, em indivíduos diabéticos tipo 1 (que geralmente manifestam a ausência da secreção de insulina e glucagon) essa resposta se baseia somente no aumento da secreção de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), hormônios re-

⁴QTc ... Intervalo QT normalizado em relação à frequência cardíaca. Uma das normas mais usadas é dada pela fórmula de Bazett: $QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$.

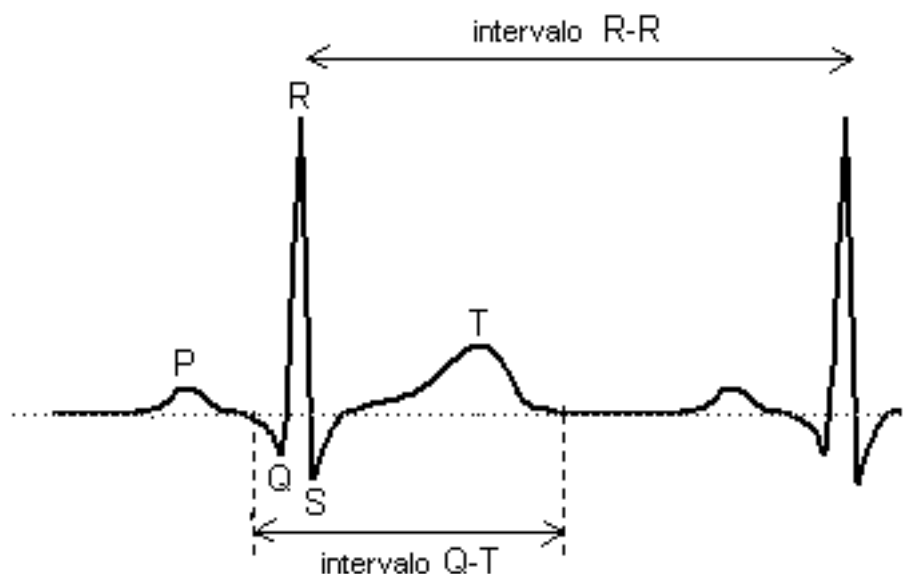


Figura 1.2: Representação esquemática de um batimento cardíaco, suas ondas e intervalos. A cada onda é associada uma letra. O intervalo QT se estende do início da onda Q ao final da onda T e o intervalo RR representa o instante de tempo entre duas ondas R consecutivas.

conhecidamente associados ao prolongamento do intervalo QT. A estimulação β -adrenérgica por si só (seja por adrenalina ou outros meios) pode ser responsável pelo prolongamento do QTc (LEE et al., 2003; MAGNANO et al., 2002; DARBAR et al., 1996).

A análise da repolarização ventricular expressa pelo QT possui grande valor diagnóstico, conforme ressaltada, por exemplo, na associação do prolongamento do QT com a morte súbita infantil (SCHWARTZ et al., 1998). Porém, apesar de todo esse arcabouço da literatura científica o uso dos intervalos QT e QTc já se provou ser insuficiente quando se tem em vistas a detecção rápida do início de uma crise de hipoglicemia (HARRIS et al., 2000).

O fato em questão é que, na situação clínica de hipoglicemia, a atual análise do eletrocardiograma não explora toda a extensão das mudanças verificadas neste sinal fisiológico. As razões para tal se resumem na falta de parâmetros descritores para a repolarização ventricular que sejam robustos, padronizados e facilmente incorporados à rotina clínica; além do simples fato de que poucas dentre as técnicas de processamento digital de sinais disponíveis foram utilizadas na análise dos sinais de ECG obtidos durante hipoglicemia.

REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR. Existem várias propostas de indicadores para a descrição das alterações eletrocardiográficas ocorridas na repolarização ventricular ⁵. A dispersão do intervalo QT (QTd) ⁶, anteriormente vista como uma promissora variável para discriminação de grupos, é atualmente considerada incapaz de detectar fatores específicos da repolarização ventricular (ZABEL; MALIK, 2002).

A dinâmica do intervalo QT (ou de sua contrapartida de mais fácil medição, o intervalo RT) ao longo das diferentes frequências cardíacas, quantificada através da sua histerese (KRAHN et al., 1997) ou da inclinação da reta QT/RR (BLANCHE; COUMEL, 2001), encontra-se em teste para a discriminação de grupos de pacientes portadores da Síndrome do QT Longo (do inglês *Long QT Syndrome* – LQTS); taquicardia ventricular; ou risco de morte súbita. Mas tais resultados promissores se perdem devido a considerações teóricas sobre a normalização do intervalo QT e de como a normalização usada afeta os resultados obtidos (BATCHVAROV; MALIK, 2002; HODGES, 1997).

A análise morfológica da onda T atualmente se concentra em dois ramos metodológicos principais (PADRINI, 1999):

- **Medidas derivadas das áreas sob as curvas.** Metodologias baseadas em análise de amplitudes, simetria e razões entre as áreas de trechos selecionados (MERRI et al., 1989) ou técnicas de análise estatística (ZABEL; MALIK, 2002; PADRINI, 1999) – em especial a análise de componentes principais – já foram utilizadas na quantificação da repolarização ventricular em algumas situações clínicas específicas: após o exercício (LANGLEY et al., 2002), em pacientes com LQTS (PADRINI, 1999) ou em pacientes que sofreram um infarto agudo do miocárdio (ZABEL; MALIK, 2002).
- **Modelos matemáticos do sinal eletrocardiográfico.** Tais modelos se caracterizam por uma abordagem do problema direto⁷ da eletrocardiologia. A partir de modelos e equações representando o miocárdio em escala celular, tentam reproduzir o ECG em uma dada situação clínica específica (*e.g.*, mudanças da onda T com a frequência

⁵A nomenclatura das diferentes ondas e intervalos do ECG é explicada no Apêndice A, item A.3.4.

⁶QTd variabilidade do intervalo QT ao longo das derivações de ECG (LANGLEY; MURRAY, 2001)

⁷Sobre os problemas direto e inverso da eletrocardiologia, vide item A.3.2 no Apêndice A.

cardíaca (BERNARDO et al., 2001; BERNARDO; MURRAY, 2000), pacientes com LQTS (PADRINI, 1999)).

De todos os indicadores da repolarização ventricular, entretanto, o único cujo uso é disseminado ainda é o intervalo QT, um estimador pobre para englobar toda a informação presente nesta etapa do ciclo cardíaco. Métodos baseados em análise de simetria ou áreas se diferenciam amplamente pelo algoritmo utilizado na detecção dos pontos-chave do ECG. Langley e Murray (2001) demonstram com bastante propriedade como cada tipo de algoritmo afeta o resultado final ao comparar diferentes métodos de detecção do fim da onda T.

Os métodos estatísticos, por sua vez, baseiam-se em uma análise matemática de autovalores gerados por uma dentre as várias decomposições matemáticas possíveis. Obtêm-se então descritores espaço-temporais e resíduos. Criam-se novas variáveis para a quantificação da repolarização ventricular, mas tais variáveis carecem de validação e aceitação pois não são facilmente incorporadas ao cotidiano clínico.

Por último, os atuais modelos matemáticos dos sinais de ECG de interesse não reproduzem a variabilidade encontrada nos sinais obtidos dos pacientes. Para a análise da repolarização ventricular ainda se faz necessário, então, a busca de parâmetros descritores desta etapa do ciclo cardíaco.

1.3 Objetivos

Este estudo tem como objetivo geral desenvolver uma metodologia de processamento digital para a extração de parâmetros do ECG em condição de hipoglicemia. Uma série de etapas são necessárias para o entendimento da influência da hipoglicemia sobre o eletrocardiograma, de modo que esta relação possa contribuir efetivamente para o estudo da condição hipoglicêmica tão comum em diabéticos tratados com insulina. Sendo assim, os objetivos desta tese podem ser assim detalhados:

- Definição de um algoritmo para análise da repolarização ventricular;
- Correlação e caracterização do ECG com o quadro hipoglicêmico.

1.3.1 Objetivos Específicos

Afim de atingir os objetivos citados e facilitar a inserção dos resultados obtidos na realidade clínica vivenciada dentro dos estabelecimentos assistenciais de saúde, algumas restrições metodológicas foram formuladas. Foram consideradas necessárias:

- A extração de parâmetros do ECG significativamente representativos, mas de rápida adaptação à realidade clínica, facilitando a adaptação dos mesmos a outras alterações agudas da repolarização ventricular em situações futuras;
- O uso exclusivo de sinais de ECG de largura de banda semelhante aos encontrados na realidade clínica (frequência de amostragem ≤ 1 kHz), não dissociando assim a pesquisa do universo encontrado nos estabelecimentos de saúde;
- O uso de sinais não-promediados no estudo da hipoglicemia, permitindo a análise batimento a batimento das alterações encontradas.

Sendo assim, objetivos específicos desta tese perfazem:

- Estudar a teoria de wavelets para a escolha criteriosa de uma função wavelet apropriada aos objetivos desta tese;
- Propor uma metodologia para a solução de problemas encontrados no atual processamento de ECG, (*e.g.* a detecção dos limites da onda T e sua extração do intervalo ST ao qual se insere);
- Depurar e refinar o algoritmo de detecção utilizando-se de sinais de ECG registrados em situações clínicas nas quais hajam alterações na repolarização ventricular;

- Coletar e analisar de sinais eletrocardiográficos obtidos a diferentes valores da concentração de glicose sanguínea através de hipoglicemias induzidas;
- Delimitar quais são as alterações eletrocardiográficas mais significativas na caracterização do eletrocardiograma associado à hipoglicemia;
- Estabelecer considerações sobre a viabilidade técnica de um detector de hipoglicemia baseado apenas no processamento do sinal eletrocardiográfico.

1.4 Estrutura da Tese

Esta tese se compõe de 7 capítulos e 2 apêndices. O capítulo 2 versa sobre hipoglicemia, agregando as informações para o entendimento desta patofisiologia necessário ao escopo desta tese. Dentre elas são mencionadas definições, sintomas e sobretudo as alterações eletrocardiográficas devidas à hipoglicemia.

Noções sobre a teoria de wavelets são apresentadas no capítulo 3. A transformada wavelets – pelos motivos explicados no capítulo referente a este assunto – é utilizada no processamento digital de sinais eletrocardiográficos pois supera as limitações dos métodos tradicionais de análise do ECG (vide comparação entre os diferentes métodos no item 3.7).

São relatados nos capítulos 4, 5, 6 e 7, respectivamente, a metodologia utilizada, os resultados obtidos, discussões e conclusão do trabalho. Noções básicas de eletrocardiologia e regulação do metabolismo humano – caso se provem necessárias para a leitura deste texto – são oferecidas nos apêndices A e B, respectivamente.

Capítulo 2

Hipoglicemia

*Man may be the captain of his fate,
but he is also the victim of his blood sugar.*

Wilfrid Oakley - 1962

Hipoglicemia (*hipo* = pouco, *glic* = glicose, *emia* = sangue) é a situação clínica na qual a concentração de glicose sanguínea se encontra abaixo dos níveis normais. Em geral, concentrações de glicose no plasma venoso maiores que 3,9 mmol/L após uma noite em jejum são normais. Entre 2,8 e 3,9 mmol/L, tais valores sugerem um quadro hipoglicêmico. Hipoglicemia é diagnosticada em concentrações abaixo de 2,8 mmol/L (CRYER; POLONSKY, 1998).

Entretanto, certas distinções devem ser feitas no tocante ao sítio e método de coleta do sangue para análise. A concentração de glicose medida no sangue é aproximadamente 15% menor do que a concentração de glicose plasmática (a diferença exata varia com o hematócrito); e a concentração de glicose sanguínea existente em capilares é, em média, 7% maior do que aquela encontrada em sangue venoso quando em jejum (SÖNKSEN, 1984).

2.1 Frequência

Segundo Heller (1999), a terapia padrão (por ele definida como injeções de insulina duas vezes ao dia) de pacientes com diabetes tipo 1 produz hipoglicemias severas em aproximadamente 10 a 30% dos pacientes ao ano. Embora tais estatísticas indiquem que quadros hipoglicêmicos graves (quando o paciente necessita de ajuda externa para a reversão da hipoglicemia) não sejam tão comuns, outros fatos atestam que a frequência de crises hipoglicêmicas em geral é maior do que o próprio diabético imagina (AMIEL, 1998):

- Estudos relatam a existência de hipoglicemias noturnas em 50% dos pacientes submetidos à terapia insulínica, sendo que a metade delas não é reconhecida pelo indivíduo diabético e sim relatada pelos que lhe são próximos;
- Exposições sucessivas e recorrentes a quadros hipoglicêmicos suaves podem impedir o reconhecimento de crises futuras por meio de alterações no grau de atividade do sistema nervoso simpático. Isto conduz a quadros severos de hipoglicemia, com sério risco à integridade ou à vida do indivíduo.

Dois estudos de amplo espectro¹ demonstram que um controle mais restrito da glicemia, *per se*, adia ou mesmo previne a maioria das complicações micro e macro-vasculares do diabetes mellitus. Em contrapartida, os mesmos estudos relatam que tal abordagem terapêutica aumenta a incidência de hipoglicemias, tanto brandas quanto severas, independentemente do tipo de diabetes (MANDRUP-POULSEN, 1998; UKPDS, 1998).

Em diabéticos tipo 1, contudo, esse aumento seria muito mais acentuado do que em diabéticos tipo 2. A razão para essa variação pode residir no fato de que em pacientes diabéticos tipo 2 há alterações no limiar de glicose que desencadeia a liberação dos hormônios contrarregulatórios. Foi demonstrado que em pacientes diabéticos tipo 2 não submetidos a tratamento insulínico esse limiar é mais elevado do que indivíduos saudáveis, situando-se ainda dentro da faixa normal de glicemia (MCAULAY et al., 2001; SPYER et al., 2000).

¹o americano *Diabetes Clinical and Complications Trial* e o britânico *United Kingdom Diabetes Prospective Study*.

2.2 Resposta Contrarregulatória

A supressão da secreção endógena de insulina é a primeira resposta fisiológica à hipoglicemia, aumentando as produções renal e hepática de glicose e diminuindo a utilização deste carboidrato pelos tecidos insulino-dependentes. Essa inibição é secundada pelo aumento dos níveis sanguíneos de adrenalina, o que estimula a quebra do glicogênio e mobiliza os substratos energéticos necessários para a síntese de glicose no fígado e nos rins. A secreção de glucagon também favorece a glicogenólise² e a gliconeogênese hepáticas.

Outros mecanismos são a ação de outros hormônios (cortisol, GH) e a autoregulação hepática³. Dentre todos os fatores envolvidos, as ações da insulina, adrenalina e glucagon são as mais importantes na prevenção ou reversão de uma hipoglicemia. Indivíduos com diabetes tipo 1, contudo, apresentam falhas na secreção destes três hormônios, resultando em sérias dificuldades na reversão de um quadro hipoglicêmico (CRYER et al., 2003; HELLER, 1999)

2.2.1 Sinais e Sintomas

As manifestações clínicas da hipoglicemia são divididas em duas categorias (explicadas adiante neste tópico): neurogênicas e neuroglicopênicas. Ambos são resultados da falta de glicose para o sistema nervoso central, mas com diferentes mecanismos de atuação e a preponderância de uma ou outra categoria de sintomas é variável entre os diferentes indivíduos. Não existe uma manifestação que se faça presente durante hipoglicemia em todos os indivíduos diabéticos, mas alguns sintomas são de fato mais comuns que outros (MCAULAY et al., 2001). Também não há consenso sobre qual a razão desta preponderância, se função da concentração mínima de glicose atingida (CRYER et al., 2003) ou função da velocidade de queda da glicemia (HEDGE et al., 1988).

²glicogenólise é o processo de quebra do glicogênio em glicose, enquanto gliconeogênese é o processo de síntese de glicose a partir de outros substratos energéticos (*e.g.* aminoácidos).

³produção endógena de glicose pelo fígado dependente apenas da concentração plasmática deste carboidrato.

Técnicas de "grampeamento" de glicose (do inglês *glucose clamping*⁴) foram utilizadas na avaliação do efeito da velocidade de queda, proporcionando um ambiente controlado onde a glicemia diminuía de 5 mmol/L (90 mg/dL) para 2,8 mmol/L (50 mg/dL) a diferentes velocidades (v_1 e $v_2 = 10 v_1$). A análise dos gráficos publicados em Sherwin (1993) demonstra que as concentrações sanguínea de epinefrina (adrenalina), norepinefrina (noradrenalina) e GH possuem maior magnitude em resposta a hipoglicemias rápidas (adrenalina, de modo não significativo; noradrenalina e GH, alterações significativas). A magnitude da resposta de cortisol se mostrou independente da velocidade de queda, enquanto o glucagon apresentou concentração sanguínea significativamente maior após hipoglicemias lentas (SHERWIN, 1993).

Em uma hipoglicemia abrupta, geralmente se observa a preponderância dos sintomas neurogênicos. Caso a hipoglicemia se estabeleça lentamente, predominam as manifestações neuroglicopênicas (Tabela 2.1).

Tabela 2.1: Manifestações (sinais ou sintomas) associadas à hipoglicemia (CRYER et al., 2003; MCAULAY et al., 2001).

Neurogênicas ^a	Neuroglicopênicas ^b
Fome	Confusão Dificuldade de raciocínio
Nervosismo	Mudanças de comportamento
Palpitações	Fadiga Fraqueza
Tremores	Sonolência Tonturas
Suores	Falta de coordenação motora
Ansiedade	Dificuldades na fala
Parestesias	Desordens emocionais
Palidez	Desmaios Calores

^aNáuseas e dores de cabeça são manifestações relatadas mas não são claramente classificadas em neurogênicas ou neuroglicopênicas.

^bNesta tabela, são consideradas neuroglicopênicas as manifestações não afetadas por bloqueadores farmacológicos com ação sobre o sistema nervoso autônomo ou seus receptores.

As manifestações neurogênicas são resultantes da resposta do sistema autonômico à hipoglicemia. Esta resposta abrange a ativação dos três componentes eferentes do sistema nervoso autonômico (sistemas parassimpático, simpático e adrenomedular), com a liberação de acetilcolina, adrenalina e noradrenalina (CRYER et al., 2003). Deste modo, os sinais e sin-

⁴Para mais informações sobre este procedimento clínico ver (SHERWIN, 1993; DEFRONZO et al., 1979).

tomas neurogênicos podem ser colinérgicos (*e.g.*, sudorese) ou adrenérgicos (*e.g.*, tremores, palpitações, ansiedade, taquicardia). Em hipoglicemias induzidas experimentalmente, o sintoma de fome foi mediado por mecanismos colinérgicos, apesar de sua manifestação natural ser decorrente de mecanismos fisiológicos mais complexos (MCAULAY et al., 2001).

As manifestações neuroglicopênicas resultam diretamente da privação de glicose no sistema nervoso central. Abrangem desde pequenas disfunções cognitivas até a perda de consciência e o coma (CRYER et al., 2003). Os exemplos citados como sintomas neuroglicopênicos na Tabela 2.1 foram classificados como tal pois não foram reduzidos ou modulados por bloqueadores farmacológicos com ação sobre o sistema nervoso autonômico ou seus receptores (MCAULAY et al., 2001).

A Tabela 2.2 apresenta uma lista dos sintomas descritos em vários estudos sobre hipoglicemia, tanto a frequência com a qual um dado sintoma é relatado quanto a porcentagem (aproximada) do número de indivíduos que relacionam tal sintoma com o quadro hipoglicêmico. Neste aspecto, cabe ressaltar (MCAULAY et al., 2001):

- A inexistência de um sintoma comum a todos os indivíduos diabéticos em hipoglicemia, bem como a grande variação no número, magnitude e frequência dos sintomas ao longo dos diferentes indivíduos;
- Todos os sintomas são não-específicos, presentes em várias outras circunstâncias fisiológicas. Deste modo, a indicação de apenas um ou dois sintomas para detecção automática de hipoglicemia não é válida, bem como a definição corretamente embasada de um grupo de sintomas para a criação de um detector indireto de hipoglicemia envolveria cálculos fastidiosos de probabilidades e delimitação de amostra.

Por último, sobre a grande variabilidade dos sintomas associados a uma hipoglicemia, cabe ainda ressaltar que também existem as variações devidas à idade do indivíduo em questão. A Tabela 2.3 apresenta um resumo destas manifestações em crianças e idosos.

Tabela 2.2: Prevalência dos sintomas comumente associados à hipoglicemia. Adaptado de McAulay et al. (2001).

Sintomas relatados em pesquisas ^a		Sintomas associados a hipoglicemias ^b	
Sintomas	(%)	Sintomas	(%)
Suores	47-84	Suores	80
Tremores	32-78	Dificuldade de concentração	80
Fraqueza (Fadiga)	28-71	Falta de coordenação motora	75
Confusão	13-53	Dificuldade de raciocínio	70
Sonolência	16-33	Fraqueza (Fadiga)	70
Ansiedade	10-44	Nervoso / Tenso	65
Dificuldade de concentração	31-75	Tremores	65
Tonturas	11-41	Tonturas	60
Fome	39-49	Fome	60
Palpitações	8-62	Palpitações	55
Formigamento ao redor da boca	10-39	Lábios entorpecidos	50
Dificuldades na fala	7-41	Fala arrastada	40
Náuseas	5-20	Suor frio	40
Cansaço	38-46	Sonolento	40
Dores de cabeça	24-36	Dores de cabeça	30
Distúrbios visuais	24-60	Vista enevoada	20

^aFaixa de frequências com as quais os sintomas foram relatados em 8 diferentes estudos populacionais.

^bPorcentagem aproximada de indivíduos que associam um dado sintoma à hipoglicemia.

Tabela 2.3: Manifestações (sinais ou sintomas) associadas à hipoglicemia em crianças e idosos. Adaptado de McAulay et al. (2001).

Manifestações	Crianças	Idosos
Autonômicas	Fome	Suores
	Tremores	Tremores
	Palidez	Palpitações Ansiedade
Neuroglicopênicas	Tonturas	Fraqueza
	Perda de concentração	Sonolência
	Sonolência	Tonturas
	Fraqueza	Confusão Desnorteamento
Comportamentais	Chorosa	
	Confusa	
	Cansada	
	Irritada	
	Agressiva	
Neurológicas		Visão dupla
		Visão enevoada
		Fala arrastada
		Perda de coordenação
		Falta de equilíbrio

2.2.2 Alterações no Eletrocardiograma

Por muito tempo se considerou que a mortalidade associada à hipoglicemia severa fosse resumida à morte por dano cerebral. Tais casos não são difíceis de serem descobertos pois geralmente há o histórico de um coma prolongado e a autópsia do tecido cerebral revela um conjunto de características histológicas bastante definidas. Entretanto, ao longo da última década, evidências foram acumuladas demonstrando que uma hipoglicemia aguda pode causar a morte através de alterações cardíacas, sem o surgimento do quadro tradicionalmente associado de dano cerebral.

Especialmente reconhecida no Reino Unido e na Escandinávia, esta *causa mortis* foi denominada "dead in bed syndrome" – pacientes diabéticos tipo 1 com menos de 40 anos e com uma duração variável da doença morrem inesperadamente durante a noite, sendo encontrados no dia seguinte em sua cama na posição em que dormiram sem sinais de agonia. Tampouco traços de dano cerebral ou coma prolongado são registrados na autópsia. As evidências sugerem morte por arritmia cardíaca (CAMPBELL, 1991; TATTERSALL; GILL, 1991; HELLER, 1999).

A gravidade das alterações eletrocardiográficas ocasionadas por hipoglicemia é dependente da magnitude da resposta neuroendócrina à crise hipoglicêmica. São registradas na literatura científica (Tabela 2.4):

- Hipocalemia;
- Arritmias (isquemia, batimentos ectópicos, fibrilação atrial);
- Taquicardia ventricular;
- Angina;
- Infarto agudo do miocárdio;
- Morte súbita.

Tabela 2.4: Morbidade cardíaca devida à hipoglicemia severa.

Referências	$\downarrow [K^+]_O$ ^a	Arritmia	FA ^b	$\uparrow FC$ ^c	Angina	Infarto	Morte Súbita
Harris et al. (2000)	✓						
Marques et al. (1997)	✓					✓	
Ingelmo et al. (1998)	✓		✓				
Heller (1999) ^d	✓		✓				✓
Robinson et al. (2003)							✓
Markel et al. (1994)		✓					
Miura et al. (1998)	✓				✓		
Desouza et al. (2003)					✓		
Odeh et al. (1990)			✓				
Tattersall e Gill (1991)							✓
Chelliah (2000)					✓		
Kamijo et al. (2000)						✓	
McAulay et al. (2001) ^{de}			✓	✓	✓	✓	✓
Lindström et al. (1992)		✓					
Shimada et al. (1984)	✓	✓					
Petersen et al. (1982)	✓						
Parrish et al. (1952)	✓						
Heller e Robinson (2000)	✓	✓	✓				✓
Leak e Starr (1962)		✓					

^aHipocalemia^bFibrilação Atrial^cTaquicardia Ventricular^dArtigo de revisão.^eVer Tabela 1 no artigo.

A Figura 2.1 (MARQUES et al., 1997) representa muito bem algumas das possíveis modificações na repolarização ventricular manifestadas durante uma crise hipoglicêmica. O eletrocardiograma foi coletado no sistema de derivações ortogonais. Podem-se notar em todas as derivações uma diminuição do valor de pico da onda T, assim como prolongamento dos intervalos QT e QTc. As derivações X e Y registram um maior achatamento da onda T do que a derivação Z. Esta, por sua vez, retrata o maior incremento na amplitude da onda U subsequente.

Ao comparar a figura anterior com outra obtida dos resultados desta tese (aqui também reproduzida por uma questão de clareza textual) notam-se outros aspectos das manifestações cardíacas da hipoglicemia. A Figura 2.2 descreve batimentos desenhados à mesma escala, indicando algumas das manifestações ocorridas na repolarização ventricular em 3 diferentes níveis de glicemia: 5,1 mmol/L, 1,8 mmol/L e 3,2 mmol/L, este último já na fase

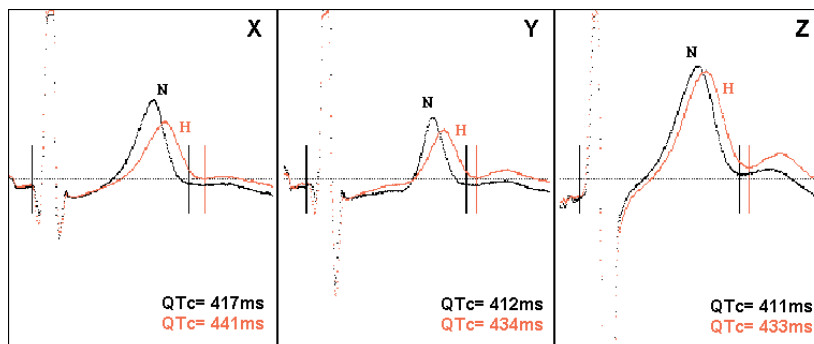


Figura 2.1: Diferenças entre os ECG coletados durante a glicemia normal (N – em preto) e hipoglicemia (H – em vermelho) (MARQUES et al., 1997).

de recuperação após a hipoglicemia induzida. Observa-se neste caso a ausência do prolongamento do intervalo QT, mas estão presente várias alterações nas amplitudes das ondas Q, R, S e T bem como modificações na simetria da onda T durante a restauração dos níveis normais de glicemia.

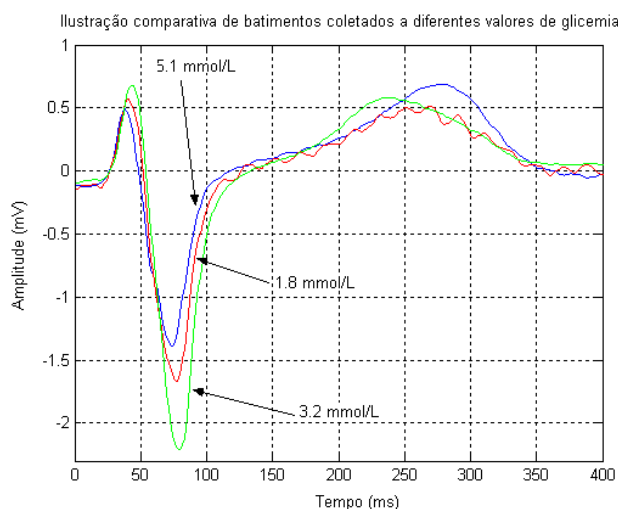


Figura 2.2: Diferenças entre os ECG coletados a diferentes valores de glicemia durante um procedimento de indução de hipoglicemia.

Deste modo, são várias as possíveis alterações na repolarização ventricular durante uma crise hipoglicêmica, ainda que nem todas se manifestem concomitantemente ou com a mesma intensidade. No que tange à repolarização ventricular, podemos citar como manifestações mais comuns em uma hipoglicemia:

- Anomalias no segmento ST, em especial a depressão;
- Prolongamento do intervalo QT;

- Alterações nas ondas TU:
 - achatamento ou deflexões negativas;
 - aumento de amplitude da onda U;
 - onda T com *notch* ou fusão da onda T com uma onda U de grande amplitude.

A Tabela 2.5 apresenta uma descrição bem ampla das manifestações registradas na literatura incluindo – quando existente na referência – informações sobre os indivíduos da amostra, as derivações nas quais tais alterações foram observadas e outros dados clínicos relevantes.

Tabela 2.5: Alterações do ECG relatadas durante hipoglicemia em indivíduos saudáveis, diabéticos tipo 1 ou tipo 2 (comentadas por referência bibliográfica.)

Referências	QT ^a	ST ^b	Onda T		Onda U ^c	Comentários
			Achatada	Invertida		
Harris et al. (2000)	✓		✓			Não-diabéticos, Tipo 1 ^d
Marques et al. (1997)	✓		✓			Tipo 1, Tipo 2 ^d II, V2-V5
Ingelmo et al. (1998)	✓	✓				Coma hipoglicêmico Potássio normal
Heller (1999)	✓	✓	✓			^d
Robinson et al. (2003)	✓					^d
McAulay et al. (2001)	✓					^d
Miura et al. (1998)	✓		✓	✓		T achatada: II, III, aVF T negativa: V2-V5 Paciente IDDM
Desouza et al. (2003)		✓				Holter de 72 horas ^d Tipo 2 com CAD
Lindström et al. (1992)		✓	✓			Tipo 2 ^d
Eckert e Agardh (1998)	✓		✓		✓	Não-diabéticos ^d
Lloyd-Mostyn e Oram (1975)	✓	✓	✓			Não-diabéticos ^d
Parrish et al. (1952)	✓		✓			Não-diabéticos ^d
Leak e Starr (1962)				✓	✓	Não-diabéticos ^d
Fisher e Frier (1993)	✓		✓			^d
Ireland et al. (1998)			✓		✓	Derivações X, Y, Z
Markel et al. (1994)		✓				Potássio normal ^d

^aProlongamento

^bDepressão

^cSurgimento ou Aumento, com ou sem fusão com a onda T

^dSem informação das derivações utilizadas.

MECANISMO FISIOLÓGICO ASSOCIADO. A estimulação β -adrenérgica é diretamente associada com um incremento na amplitude da onda U e, em altas doses, com a fusão das ondas T e U. Do mesmo modo, é relatado um prolongamento do intervalo QTc à medida que se aumenta a frequência cardíaca (MAGNANO et al., 2002).

Este comportamento do QTc também é induzido com adrenalina intravenosa, mesmo em pequenas doses. Em doses altas, a adrenalina acarreta o aumento da concentração de glicose no sangue e induz hipocalemia quando sua concentração plasmática é semelhante a estados de estresse severo (*e.g.*, infarto agudo do miocárdio, hipoglicemia severa) (DARBAR et al., 1996).

A queda da concentração do potássio sérico (hipocalemia) e o aumento do intervalo QTc são os relatos mais freqüentes. Os efeitos da queda de potássio na eletrofisiologia cardíaca são arritmogênicos. Se caracterizam principalmente pelo aumento da duração do potencial de ação, pela diminuição da velocidade de condução deste impulso elétrico e pelo incremento na atividade de marcapasso das células especializadas na condução elétrica ventricular (ANTONI, 1996a; HELFANT, 1986).

Em nível celular, as alterações elétricas devidas à hipoglicemia são decorrentes da diminuição de I_{Kr} (corrente associada aos canais⁵ retificadores de potássio com atraso rápido, do inglês *rapid-delayed rectifier potassium current*) (GIMA; RUDY, 2002). No eletrocardiograma, níveis de potássio abaixo de 3 mEq/L são associados com (Figura 2.3): onda T diminuída ou invertida; depressão do segmento ST; prolongamento do intervalo QT; e o surgimento de uma onda U (HELFANT, 1986; LILLY, 1967).

O mecanismo fisiológico responsável pela indução das modificações eletrocardiográficas observadas durante hipoglicemia é incerto. Algumas das alterações apresentadas são bastante semelhantes a um quadro de hipocalemia, mas há relatos de ECGs patológicos sem hipocalemia associada (INGELMO et al., 1998; MARKEL et al., 1994). Insulina e adrenalina – dois dos principais hormônios envolvidos na resposta contrarregulatória – aumentam a entrada de potássio na célula, por mecanismos diferentes e independentes. Foi registrada a

⁵Para informações sobre os canais iônicos e seu papel na gênese do ECG vide Apêndice A, item A.2.1.

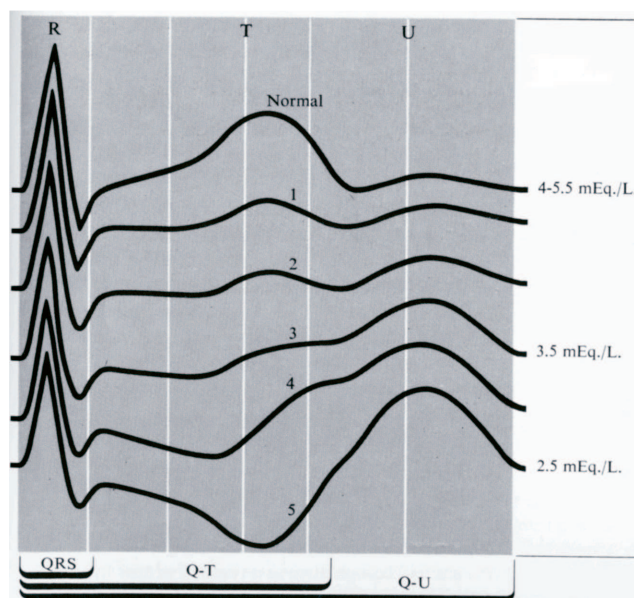


Figura 2.3: Evolução das alterações eletrocardiográficas devidas à queda de potássio (LILLY, 1967). O progressivo decaimento da concentração de potássio (instantes 1 a 5) acarreta a diminuição – e posterior inversão – da onda T, a depressão do segmento ST e o aumento da amplitude da onda U.

queda imediata no potássio sérico após a injeção intravenosa de insulina (PETERSEN et al., 1982), apesar de em condições normais de glicemia tal queda não fosse suficiente para afetar significativamente a repolarização ventricular (ROBINSON et al., 2003).

Ainda que as alterações eletrocardiográficas sejam relatadas tanto em hipoglicemias espontâneas quanto em hipoglicemias induzidas experimentalmente por insulina intravenosa (IV), é interessante distinguir qual a metodologia empregada nos trabalhos presentes na literatura científica (Tabela 2.6). Acredita-se que o aumento da dose de insulina em estudos de hipoglicemia induzida acarrete a diminuição na magnitude das respostas fisiológicas de adrenalina, glucagon e GH (CRYER et al., 2003).

No registro de hipoglicemias noturnas em adultos diabéticos tipo 1, também foi registrado um aumento do intervalo QTc. Contudo, a resposta das catecolaminas bem como a queda de potássio registrada durante hipoglicemia foram de magnitude bem menor do que as obtidas em experimentos de hipoglicemias induzidas. Esta resposta diminuída foi creditada à duração média do diabetes mellitus entre os indivíduos da amostra, bem como ao decremento da resposta contrarregulatória durante o sono (ROBINSON et al., 2004).

Tabela 2.6: Abordagem metodológica empregada na pesquisa de hipoglicemia.

Referências	Hipoglicemia	
	Espontânea	Induzida ^a
Harris et al. (2000)	✓	
Marques et al. (1997)		✓
Ingelmo et al. (1998)	✓	
Robinson et al. (2003)		✓
Markel et al. (1994)	✓	
Miura et al. (1998)	✓	✓
Desouza et al. (2003)	✓	
Odeh et al. (1990)	✓	
Tattersall e Gill (1991)	✓	
Eckert e Agardh (1998)		✓
Chelliah (2000)	✓	
Kamijo et al. (2000)		✓
Lindström et al. (1992)		✓
Lloyd-Mostyn e Oram (1975)		✓
Ireland et al. (1998)		✓
Shimada et al. (1984)	✓	✓
Petersen et al. (1982)		✓
Parrish et al. (1952)		✓
Leak e Starr (1962)		✓

^apor injeção intravenosa de insulina

A concentração plasmática dos substratos energéticos também é um fator a ser levado em consideração na gênese ou não de arritmias. Em condições de isquemia moderada, o coração consome preferencialmente glicose pois é o substrato de maior rendimento energético. Um quadro hipoglicêmico associado, por sua vez, reduz a eficiência de utilização de oxigênio pelo miocárdio mas não afeta a contratilidade (OLIVER, 2002; HART et al., 2000). A atividade inotrópica das catecolaminas secretadas na resposta contrarregulatória também ajuda a manter a contratilidade, entretanto aumenta a demanda energética de um miocárdio já não tão eficiente na utilização de oxigênio.

Os aumentos substanciais na concentração de AGL (ácidos graxos livres) também acarretam o incremento no consumo de oxigênio do miocárdio. Em áreas locais de hipoxia (pouca oxigenação) severa, a pouca glicose disponível e a sua má-utilização podem agravar ainda mais a queda na eficiência do uso do oxigênio devida ao aumento de AGL. O excesso regional de AGL pode acarretar localmente a peroxidação de membranas e a dispersão dos potenciais de membrana. Os gradientes iônicos e metabólicos entre as áreas isquêmica e

anóxica, ou entre as áreas isquêmica e o miocárdio saudável podem determinar o surgimento de arritmias por re-entrada (OLIVER, 2002).

Em resumo, as justificativas fisiológicas propostas para o surgimento deste quadro patológico cardíaco agudo são agrupadas não em uma mas em três hipóteses básicas: efeitos diretos da hipoglicemia; ou da hipocalcemia associada; ou da grande secreção de adrenalina. Cada um desses mecanismos atua (em separado ou em conjunto) sobre um possível quadro de doenças do miocárdio, cardiomiopatias diabéticas ou neuropatias autonômicas cardíacas não diagnosticadas (INGELMO et al., 1998; MARKEL et al., 1994; ODEH et al., 1990; SHIMADA et al., 1984; LEAK; STARR, 1962; PARRISH et al., 1952).

Capítulo 3

Wavelets

*All this time the guard was looking at her, first through a telescope,
then through a microscope, and then through an opera glass.*

Lewis Carroll, Through the Looking Glass

Não seria absurdo considerar a teoria sobre wavelets como um exemplo prático dos grandes avanços científico-tecnológicos bem como da massiva especialização das áreas de pesquisa, ambas ocorridas ao longo do século XX. Inicialmente, o termo foi cunhado para a explicação de uma nova técnica de prospecção de petróleo desenvolvida por um engenheiro francês. O método desenvolvido por Jean **Morlet** consistia na análise dos sinais sísmicos usados em prospecção petrolífera, desmembrando-os em pequenas partes de forma constante ("*wavelets of constant shape*").

As concepções teóricas de Morlet (e seu colaborador, o físico Alex **Grossman**), no entanto, se revelaram o elemento unificador de várias teorias já estabelecidas:

Matemática aplicada: Expansão em séries de funções (Alfred **Haar**, Yves **Meyer**, Ingrid **Daubechies**).

Processamento de imagens: Visão computacional, análise multi-resolução de imagens (para o reconhecimento de bordas e movimento), algoritmos piramidais (Stephane **Mallat**).

Telecomunicações: Codificação por sub-bandas e Filtros em quadratura de fase (para transmissão de dados via linha telefônica) (Stephane **Mallat**, Yves **Meyer**).

Não obstante, novas aplicações foram vislumbradas: meteorologia (reconhecimento de variações de energia em uma série temporal, útil para a previsão de fenômenos climáticos) (TORRENCE; COMPO, 1998); processamento de sinais (compressão de dados e imagens, remoção de ruído) (DRAGOTTI; VETTERLI, 2003; BRUCE et al., 1996); computação (diminuição no tempo de processamento de grandes matrizes) (BRUCE et al., 1996; RUSKAI et al., 1992); telecomunicações (modulação multi-portadoras, codificação CDMA) (AKANSU et al., 1997); fractais e física quântica (RUSKAI et al., 1992; MALLAT, 1989).

3.1 Estrutura do Capítulo

Sendo uma teoria notavelmente multidisciplinar, formada a partir da conjunção dos esforços em várias áreas da ciência, o entendimento sobre wavelets não é trivial. Noções e conceitos básicos são assimilados quase de forma imediata, enquanto as correlações e aplicação desses conceitos são freqüentemente mal-entendidos. Poderia ser descrita como uma teoria "*intuitiva por partes*" e.g., a um engenheiro, familiarizado com o conceito de dualidade, uma noção boa sobre o trabalho de Haar pode ser criada apenas explicando que as wavelets de Haar são o dual das bases de Fourier. Enquanto Fourier permitiu que um pulso fosse representado por uma série ponderada de senos e co-senos, Haar demonstrou que um seno pode ser representado por uma série ponderada de pulsos. Para um matemático, entretanto, as wavelets de Haar são melhor compreendidas explicando suas propriedades em termos de espaços de Hilbert, bases de Riesz e funções analíticas no sentido de Cauchy.

Nenhuma dessas abordagens vai ser aqui desenvolvida. A teoria de wavelets será introduzida aqui do mesmo modo como foi criada – a partir de generalizações dos conceitos primeiramente postulados por Fourier, a fim de solucionar suas limitações. Conceitos como espaços vetoriais, bases de um espaço, linearidade e continuidade de funções são assumidos

como do conhecimento geral. As correlações com os diferentes campos da ciência serão feitas quando necessárias.

O entendimento das noções da teoria de wavelets permite a justificativa do ótimo desempenho de funções wavelets no processamento do eletrocardiograma (vide item 3.7), bem como o entendimento dos critérios metodológicos utilizados na etapa de análise.

3.2 Transformadas de Fourier

A transformada de Fourier e sua inversa são definidas em (3.1) e (3.2), respectivamente.

$$S(f) = \int_{-\infty}^{\infty} s(t) \cdot e^{-j2\pi ft} dt \quad (3.1)$$

$$s(t) = \int_{-\infty}^{\infty} S(f) \cdot e^{j2\pi ft} df \quad (3.2)$$

O uso da identidade de Euler para a exponencial complexa permite reescrever a transformada inversa em termos de senos e co-senos.

$$s(t) = \int_{-\infty}^{\infty} S(f) \cdot (\cos 2\pi ft + j \sin 2\pi ft) df \quad (3.3)$$

A Equação (3.3) pode ser assim explicitada: A transformada de Fourier (TF) de um sinal é uma função que descreve a contribuição de senos e co-senos de várias frequências para a construção do sinal original no domínio do tempo (BRUCE et al., 1996; BENTLEY; MCDONNELL, 1994). Ao compor sua base com funções independentes do tempo e localizadas em frequência, Fourier conseguiu uma representação do sinal puramente no domínio da frequência (GRAPS, 1995). Esta representação, ainda que eficiente na extração de parâmetros do sinal, não é mais válida quando há a necessidade do encadeamento temporal destas características (tal qual em sinais não-estacionários ou com descontinuidades) (RIOUL; VETTERLI, 1995).

A TF tampouco reproduz o modo humano de percepção e análise do ambiente. O sistema auditivo se baseia em informações nos domínios do tempo e da frequência para análise e identificação dos sons, sejam eles a compreensão de uma música/palavra ou o reconhecimento de um locutor (BENTLEY; MCDONNELL, 1994; UNSER; ALDROUBI, 1996). Do mesmo modo, o sistema visual utiliza a localização e a classificação das variações em frequência para a separação de objetos dentro do campo visual (RUSKAI et al., 1992; UNSER; ALDROUBI, 1996).

De maneira bastante simplificada, os parágrafos anteriores resumem os motivos que propiciaram o desenvolvimento da teoria de wavelets de forma independente pelas diferentes áreas da matemática, computação e engenharia.

A primeira adaptação da TF frente a essas limitações foi efetuada por Garbor, ao adaptar uma janela $g(t)$ de extensão limitada e centrada no tempo τ sobre o sinal $s(t)$ a ser analisado. Originou-se então a transformada de Fourier dependente do tempo (STFT), descrita em (3.4), onde o $*$ denota conjugação (RIOUL; VETTERLI, 1995; OPPENHEIM; SCHAFER, 1989).

$$STFT(\tau, f) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)g^*(t - \tau) \cdot e^{-2j\pi ft} dt \quad (3.4)$$

A janela de (3.4) pode ser interpretada de duas formas. Tal qual um banco de filtros, a uma dada frequência f , o sinal é processado ao longo do tempo em um filtro passa-faixa cuja resposta ao impulso é a função da janela $g(t)$ modulada àquela frequência. Ou ainda, a janela limita a extensão do sinal a ser analisado, de modo que em um dado intervalo t este possa ser considerado satisfatoriamente estacionário e a contribuição de todas as frequências sejam calculadas (Figura 3.1).

Quanto mais rápidas forem as variações no sinal, menor deve ser a extensão da janela. Entretanto o tamanho da janela é baseado em uma relação de compromisso: quanto menor a janela, menor a resolução em frequência; em compensação, maior é a capacidade de discriminar as variações no tempo (OPPENHEIM; SCHAFER, 1989). Considere uma janela $g(t)$ cuja transformada de Fourier seja $G(f)$. A resolução em frequência (em valores rms) Δf do filtro

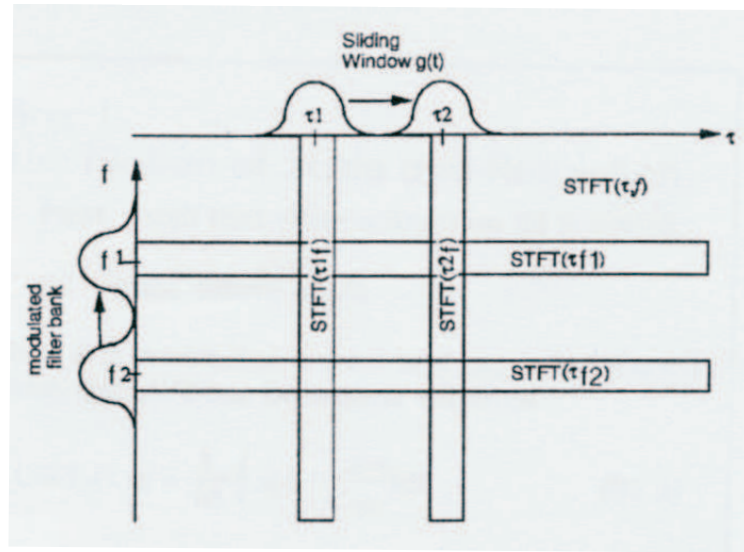


Figura 3.1: STFT no plano tempo-frequência. Destacam-se as duas interpretações: Transformada de Fourier de segmentos do sinal nos instantes t_1 e t_2 (linhas verticais); Análise em um banco de filtros passa-faixa modulados nas frequências f_1 e f_2 (linhas horizontais) (RIOUL; VETTERLI, 1995).

é definida em (3.5). De maneira similar, a resolução temporal (em valores rms) Δt é dado por (3.6). Em ambas, o denominador é a energia de $g(t)$ (RIOUL; VETTERLI, 1995).

$$\Delta f^2 = \frac{\int f^2 |G(f)|^2 df}{\int |G(f)|^2 df} \quad (3.5)$$

$$\Delta t^2 = \frac{\int t^2 |g(t)|^2 dt}{\int |g(t)|^2 dt} \quad (3.6)$$

As resoluções de frequência e no tempo não podem ser arbitrárias pois o seu produto é limitado pelo Princípio da Incerteza de Heisenberg (3.7). Janelas Gaussianas são comumente utilizadas pois minimizam a inequação. Entretanto, o problema principal da STFT permanece: uma vez escolhida a função janela e seu comprimento, as resoluções são fixas. Tal fato gera *aliasing* das componentes de alta e baixa frequências do sinal original que não se enquadram na escala da janela (TORRENCE; COMPO, 1998; RIOUL; VETTERLI, 1995; BENTLEY; MCDONNELL, 1994).

$$\Delta t \cdot \Delta f \geq \frac{1}{4\pi} \quad (3.7)$$

As resoluções fixas de um átomo¹ de STFT são visualizadas na representação esquemática por Quadros de Heisenberg (Figura 3.2). Para efeito de clareza, os quadros são desenhados apenas em duas janelas centradas nos instantes de tempo u e v cujas respostas em frequências estão respectivamente moduladas nas frequências ξ e η .

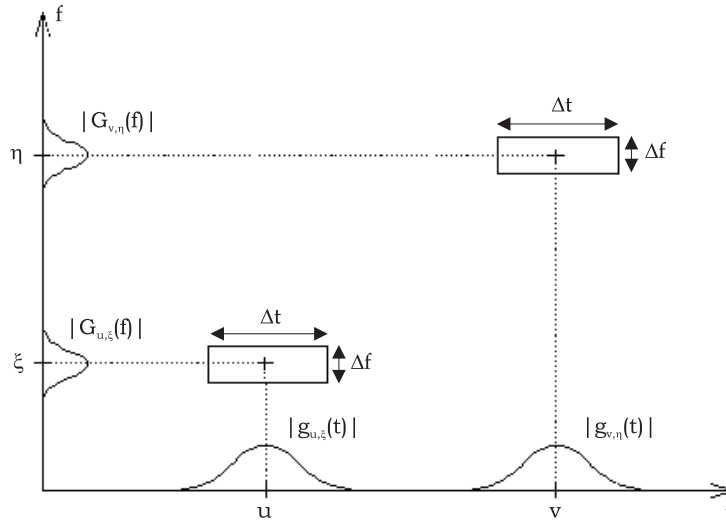


Figura 3.2: Resolução tempo-frequência da STFT. Observe que Δt e Δf são fixos. Neste caso, o mesmo Δf apropriado para a distinção de frequências em torno de η pode não ser grande o suficiente para discernir frequências em torno de ξ . De modo análogo, um Δt que permita identificar com precisão adequada o instante u pode não ser grande o suficiente para distinguir com a precisão necessária o instante de tempo v onde a frequência η , mais alta, ocorre.

Possuindo Δt e Δf arbitrariamente fixados, a STFT incorre no risco de que a resolução temporal seja adequada para a delimitação do instante de tempo em que a frequência ξ ocorre mas não tenha precisão suficiente na marcação do instante v , onde a frequência η acontece. Raciocínio análogo pode ser feito a respeito da resolução em frequência arbitrariamente selecionada.

¹O conceito matemático de átomo pode ser explicado intuitivamente como o elemento constituinte da família de funções que compõem determinado sistema. Por exemplo: o átomo de uma STFT é dado por $g(t - \tau)e^{j\omega t}$. A família de funções é gerada por translações no tempo e modulações na frequência.

3.3 Funções Wavelet

Uma definição mais formal é necessária para elucidar alguns tópicos da teoria de wavelets. Seja L^2 o espaço de Hilbert² das funções de uma dimensão mensuráveis, e integráveis ao quadrado ("*square-integrable*"). Para $f(x) \in L^2(\mathbb{C})$ e $g(x) \in L^2(\mathbb{C})$ o produto interno de $f(x)$ com $g(x)$ é dado por (3.8) onde $*$ significa conjugação.

$$\langle g(x), f(x) \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} g(x) f^*(x) dx \quad (3.8)$$

Do mesmo modo, a norma de uma função $f(x) \in L^2$ é definida conforme em (3.9).

$$\|f\| = \langle f(x), f(x) \rangle^{\frac{1}{2}} = \left[\int_{-\infty}^{\infty} f(x) f^*(x) dx \right]^{\frac{1}{2}} \quad (3.9)$$

Qualquer mapeamento de um sinal de um domínio para outro é uma transformação linear. Em outras palavras, uma transformação é a projeção de um sinal sobre uma base de funções ou ainda a correlação deste sinal com determinada função (3.10).

$$F(\omega) = \langle f(t), g(\omega) \rangle \quad (3.10)$$

Caso $g(\omega) = e^{j\omega t}$, $F(\omega)$ são os coeficientes da TF do sinal $f(t)$. Deste modo, (3.1) pode ser reescrita como (3.11).

$$F(\omega) = \langle f(t), g(\omega) \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \cdot e^{-j\omega t} dt, \quad \text{onde } \omega = 2\pi f \quad (3.11)$$

A base desta transformação ($e^{j\omega t}$) define um conjunto de funções ortogonais e periódicas cuja extensão ao longo todo o eixo do tempo abrange o intervalo $(-\infty, +\infty)$. Seja agora uma função de comprimento finito (ou bem localizada³) no tempo, $\psi(t)$. Essa função é chamada

²Espaços de Hilbert são espaços Euclidianos de infinitas dimensões.

³Uma função é dita local quando a maior parte da sua energia (considere, por exemplo, a norma como medida de energia) se encontra em um intervalo finito. Tais funções possuem valor nulo (suporte compacto) ou decaem rapidamente fora deste intervalo.

de *função-mãe*. Outras funções (denominadas de funções-filhas) podem ser criadas a partir do escalonamento da função-mãe. Este escalonamento é feito pela constante a . A fim de que estas funções-filhas englobem todo o eixo do tempo é permitida a sua translação ao longo deste eixo. A translação no tempo é efetivada pela constante b . As funções-filhas resultantes ψ_{ab} são representadas em (3.12).

$$\psi_{ab} = \frac{1}{\sqrt{|a|}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (3.12)$$

A constante $\frac{1}{\sqrt{|a|}}$ é incluída em (3.12) para a normalização da energia (RIOUL; VETTERLI, 1995; AKAY, 1996). A função $\psi(t)$ – caso obedeça a certas condições, discutidas posteriormente – é denominada wavelet-mãe. Do mesmo modo, $\psi_{ab}(t)$ são as wavelet-filhas. Tais funções são a base da Transformada Wavelet Contínua (CWT), computada em (3.13) de forma similar à TF.

$$CWT(a, b) = \langle f(t), \psi_{ab} \rangle = \frac{1}{\sqrt{|a|}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \cdot \psi^*\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \quad (3.13)$$

Para que um sinal qualquer seja efetivamente representado através de uma decomposição em wavelets ψ_{ab} , estas devem se comportar tal qual uma base matemática (RIOUL; VETTERLI, 1995). Deste modo, a análise resulta em uma série de coeficientes indicativos da semelhança deste sinal com determinada função desta base – via cálculo de produtos internos (3.13) – e a síntese consiste na soma de todas as projeções do sinal sobre as funções wavelets (3.14) (DAUBECHIES, 1991).

$$f(t) = \frac{1}{C} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} CWT(a, b) \cdot \psi_{ab} \frac{da}{a^2} db \quad (3.14)$$

Para (3.14) ser verdadeira, a **condição de admissibilidade** (3.15) deve ser satisfeita (DAUBECHIES, 1991), onde $\Psi(\omega)$ é a TF de $\psi(t)$. Se $\psi(t)$ é assumida suficientemente regular (possua energia finita e comportamento passa-faixa (RIOUL; VETTERLI, 1995) ou, de modo mais formal, seu decaimento seja mais rápido do que $|t|^{-1-\epsilon}$ (DAUBECHIES, 1991)),

esta condição de admissibilidade é equivalente a exigir que a função tenha média zero (3.16).

$$C = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{|\Psi(\omega)|^2}{|\psi|} d\omega < \infty \quad (3.15)$$

$$\Psi(0) = \int_{-\infty}^{+\infty} \psi(t) dt = 0 \quad (3.16)$$

O mesmo raciocínio sobre o papel da constante C pode ser explicitado de forma conceitual. O sinal $f(t)$ original deve ser perfeitamente recuperado a partir das soma de suas representações nas infinitas wavelets-filhas. Caso estas possuam algum valor DC, a soma nunca vai convergir para o sinal original. Não é preciso, entretanto, estipular condições para cada uma das funções-filhas. Sendo todas elas geradas a partir de uma wavelet-mãe, é equivalente estipular que apenas esta função possua média nula (AKANSU et al., 1997). É possível, agora, caracterizar propriamente uma wavelet (vide quadro).

CONDIÇÕES QUE CARACTERIZAM UMA WAVELET

Uma função $\psi(t)$ é uma wavelet caso:

- **Possua energia finita.** Uma função com energia finita é bem localizada no eixo do tempo (vide definição de função local na nota de rodapé da página 35).
- **Possua média nula.** Conforme dito anteriormente, média (ou valor DC) nula é um dos pré-requisitos para a reconstrução do sinal pois impede a divergência da transformação inversa.
- **Possua um comportamento passa-faixa no domínio da frequência.** Esta característica implica que uma wavelet também é bem localizada no domínio da frequência. No domínio do tempo, tal comportamento se manifesta em uma natureza oscilatória, o que justifica a denominação (*wavelet* = pequena onda).

3.3.1 Principais Propriedades e Aplicações

A escolha de determinada wavelet para análise ainda é arbitrária apesar dos vários estudos sobre a otimização de funções. A transformada wavelet pode atuar – dentre outras formas – ressaltando localmente os detalhes do sinal (efetuando um "zoom"); detetando bordas e singularidades; ou reconhecendo padrões. Para a escolha correta é necessário o entendimento de suas principais propriedades e como estas afetam o processamento do sinal.

LOCALIZAÇÃO NO TEMPO E NA FREQUÊNCIA. Seja δ a função delta de Dirac. O mapeamento do sinal $f(t)$ na base ortonormal $\{\delta(x - \tau)\}_{\tau \in \mathbb{R}}$ de L^2 é descrito em (3.17). Esta base caracteriza-se por ser extremamente local no domínio do tempo mas sua representação engloba todo o eixo das frequências. No outro extremo se encontra a TF, cuja base ortonormal $\{e^{j\omega t}\}_{\omega \in \mathbb{R}}$ é extremamente local no domínio das frequências mas abrange todo o eixo do tempo.

$$f(x) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(\tau) \delta(x - \tau) d\tau \quad (3.17)$$

Wavelets são funções locais (ainda que não possuam suporte compacto simultaneamente) em ambos os domínios do tempo e frequência. Essa caracterização entre extremos (Figura 3.3) as torna eficazes na decomposição de um sinal em componentes locais em ambos os domínios. Em outras palavras, a análise do sinal é efetuada simultaneamente em um intervalo de tempo limitado (uma janela deslizante no eixo do tempo) e sobre um espectro finito de frequências (o comportamento passa-faixa descrito anteriormente).

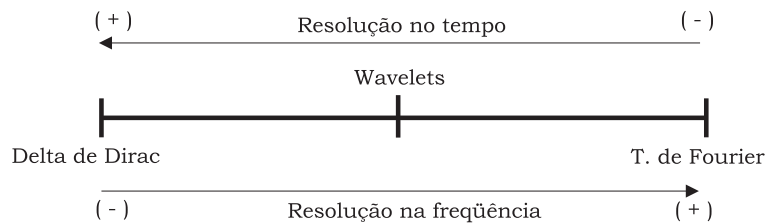


Figura 3.3: Diagrama comparativo das resoluções das diferentes funções de análise.

Algumas considerações devem ser feitas sobre o comportamento em frequência das wavelets, a fim de diferenciá-lo do comportamento da STFT. A partir de (3.12) segue que se a wavelet-mãe representa um filtro passa-faixa de frequência f_0 e largura de banda Δf_0 , a wavelet-filha $\psi_{ab}(t)$ também é um filtro passa-faixa centrado na frequência af_0 cuja largura de banda, por sua vez, é $a\Delta f_0$ (AKANSU et al., 1997).

A transformada wavelet possui, pois, largura de banda relativa $\Delta f/f = Q$ constante e independente do parâmetro de dilatação/contração a . Um banco de filtros assim constituído apresenta sua resposta em frequência regularmente espalhada em escala logarítmica (Figura 3.4(b)) sobre o eixo das frequências – ao contrário da STFT, cujo espalhamento é linear (Figura 3.4(a)). Este tipo de banco de filtros é naturalmente distribuído em **oitavas** sendo comumente usado – entre outras aplicações – no modelamento da resposta em frequência da cóclea situada no ouvido interno (RIOUL; VETTERLI, 1995).

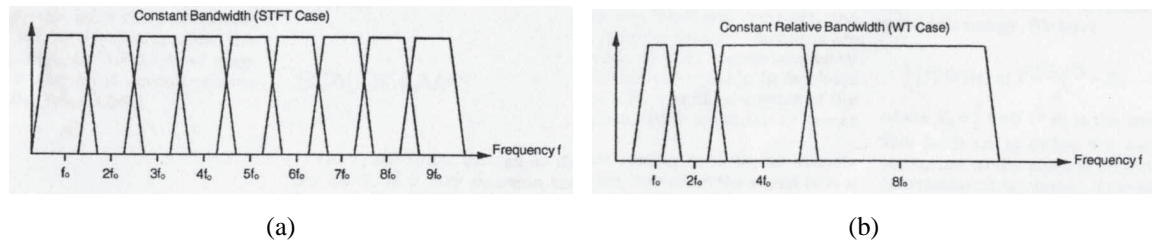


Figura 3.4: Particionamento do domínio das frequências. (a) STFT (espalhamento uniforme). (b) Transformada wavelet (espalhamento logarítmico). Adaptado de Rioul e Vetterli (1995).

A largura de banda relativa constante permite que Δf e Δt variem de acordo com a frequência central do filtro. Deste modo, a resolução no tempo se torna arbitrariamente boa em altas frequências enquanto a resolução em frequência é diretamente proporcional a frequências cada vez mais baixas (TORRENCE; COMPO, 1998; RIOUL; VETTERLI, 1995). Esta variação é demonstrada nos quadros de Heisenberg (Figura 3.5).

A frequência central f_0 e a resolução em frequência Δf são inversamente proporcionais ao fator de dilatação a ; enquanto a resolução temporal Δt varia diretamente com a . Estas características permitem que a transformada wavelet seja própria para a análise de sinais com componentes de alta frequência e curta duração entremeados por componentes de baixa frequência e longa duração (RIOUL; VETTERLI, 1995; BENTLEY; MCDONNELL, 1994).

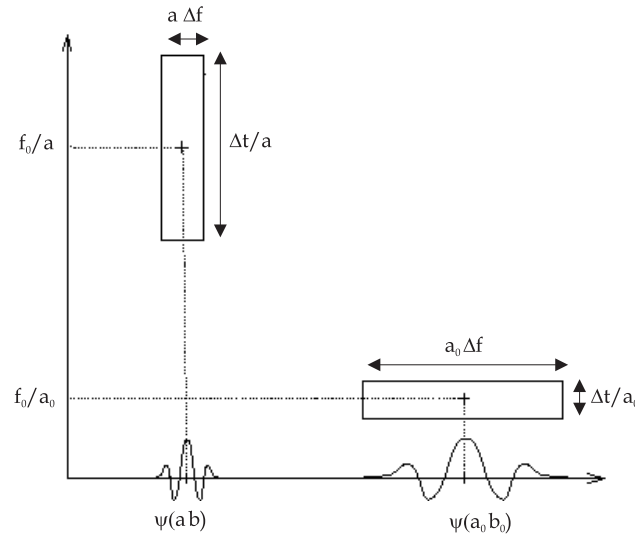


Figura 3.5: Resolução tempo-frequência da transformada wavelet. Não possuindo resoluções fixas, permite que o instante de tempo em que as altas frequências ocorram seja determinado com maior precisão. Em baixas frequências, erros são minimizados aumentando-se a resolução espectral com que estas são aferidas.

VANISHING MOMENTS (MOMENTOS NULOS). Uma transformada wavelet tem $n + 1$ momentos nulos se a wavelet de análise obedece a (3.18). Tais pontos permitem à transformada desprezar todos os polinômios de grau n . Esta propriedade mapeia o sinal em uma representação esparsa de sinais contínuos por partes, pois os coeficientes gerados serão nulos em todas as regiões nas quais o sinal é bem aproximado por um polinômio (*e.g.*, os termos iniciais de uma série de Taylor). Conseqüentemente, serão geradas cadeias de coeficientes nulos em cuja codificação serão requeridos apenas alguns bits (UNSER; BLU, 2003).

$$x^p \psi(x) dx = 0, \quad p = 0, \dots, n \quad (3.18)$$

Os momentos nulos também são relevantes, por exemplo, na análise de sinais fractais e multi-fractais, pois permitem a caracterização das singularidades do sinal através do decaimento dos coeficientes ao longo das escalas – propriedade denominada *persistência ao longo da escala* (UNSER; BLU, 2003; DRAGOTTI; VETTERLI, 2003).

FUNÇÕES REAIS OU COMPLEXAS. Uma wavelet complexa retorna informações sobre a amplitude e a fase, sendo melhor adaptada para a captura de comportamento oscilatório (TORRENCE; COMPO, 1998). O termo da fase de uma wavelet complexa corretamente seleci-

onada (vide Bentley e McDonnell (1994) para detalhes) varia linearmente com a translação no eixo temporal (neste texto representada pela variável b em (3.12)) a uma taxa determinada pela frequência do sinal. Cada vez que a fase atinge a transição $2\pi \mapsto 0$ resulta em linhas de fase constante na representação gráfica. A frequência do sinal original pode ser interpretada via medição da separação entre estas linhas de fase constante (BENTLEY; MCDONNELL, 1994).

Uma wavelet real, por sua vez, apresenta apenas um componente, podendo ser utilizada na detecção de picos e descontinuidades (TORRENCE; COMPO, 1998).

WAVELETS ORTOGONAIS OU NÃO-ORTOGONAIS. Transformadas não-ortogonais são úteis em análises onde variações contínuas e suaves da amplitude da wavelet são esperadas devido à alta redundância presente em altas escalas. Transformadas ortogonais, por sua vez, possuem o espectro dividido em "blocos" discretos de potência (sem transições suaves entre as diferentes representações de tempo-escala). Deste modo, apresentam a representação mais compacta do sinal, apesar de não retratarem fielmente mudanças aperiódicas em uma série temporal (TORRENCE; COMPO, 1998).

FORMA DE ONDA. Para a análise de séries temporais e/ou detecção de parâmetros, a função wavelet deve ser semelhante às características desejadas do sinal original (TORRENCE; COMPO, 1998). Deste modo, a wavelet pode ser vista como um filtro sintonizável ou uma análise de correlação simultaneamente em todas as frequências.

3.4 Discretização e Implementação

A formulação até agora desenvolvida para a CWT é bastante útil no entendimento da teoria de wavelets. Entretanto, na prática os cálculos de transformadas são efetuados digitalmente por computadores, o que envolve uma discretização não só das equações mas também dos parâmetros: até agora, a e b eram variáveis contínuas no intervalo $(-\infty, +\infty)$. Em geral, considera-se $a = a_0^j$ e $b = ka_0^j T$, sendo j, k e T inteiros. Assim, $\psi_{ab}(t)$ pode ser

reescrita conforme (3.19). E a equação da CWT (3.13) é reformulada para (3.20) (BENTLEY; MCDONNELL, 1994).

$$\psi_{ab}(t) \longmapsto \psi_{j\ k}(t) = a_0^{-j/2} \psi(a_0^{-j}t - kT) \quad (3.19)$$

Importante notar que em (3.19) a translação efetuada na wavelet-filha é proporcional a sua escala. Conceitualmente, esta característica é análoga à operação de um microscópio óptico. Para observar detalhes em um microscópio, seleciona-se uma objetiva de grande poder de ampliação e percorre-se o trecho selecionado da lâmina com pequenos deslocamentos. Para uma observação de grandes trechos da lâmina, seleciona-se uma objetiva com pouco poder de ampliação e percorre-se a lâmina em deslocamentos maiores.

No caso da wavelet, um sinal qualquer é a "lâmina" a ser observada e seleciona-se um grau de ampliação a_0^{-j} , análogo à "objetiva". Para observar pequenos detalhes, a ampliação é alta e o correspondente parâmetro j é negativo e de grande magnitude. Neste caso $a_0^j T$ implica em pequenos deslocamentos, adequados ao propósito inicial de observar pequenos detalhes (RIOUL; VETTERLI, 1995). Para observar grandes extensões do sinal, a ampliação é baixa e o correspondente parâmetro j é positivo. Assim, $a_0^j T$ acarreta grandes deslocamentos, adequados a observar grandes extensões do sinal.

$$CWT[a_0, kT] = T \frac{1}{a_0^{j/2}} \sum_n \psi^* \left[\frac{[n-k]T}{a_0^j} \right] f[nT] \quad (3.20)$$

onde:

n amostras

T intervalo de amostragem

Para várias aplicações o cálculo é efetuado em oitavas $a_0 = 2$, o que minimiza o esforço computacional. A fim de se obter um maior número de pontos, subdivide-se o espaço entre oitavas por **vozes**⁴ (3.21) (AKAY, 1996; BENTLEY; MCDONNELL, 1994).

$$a_0 = 2^{j + \frac{m}{M}} \quad (3.21)$$

onde:

- j número da oitava
 m número da voz
 M quantidade de vozes por oitava

O cálculo da CWT discretizada em intervalos de oitavas é efetuado de forma bastante eficiente através de algoritmos piramidais e codificação por sub-bandas (vide item 3.5). Entretanto, o cálculo de vozes em aplicações práticas requer um expressivo tempo de processamento. Neste caso, o algoritmo de resolução pode ser implementado utilizando-se a FFT conforme o diagrama da Figura 3.6 (BENTLEY; MCDONNELL, 1994). Mais detalhes sobre arquiteturas para o cálculo de transformadas wavelet em (CHAKRABARTI et al., 1995; PRESS et al., 1992).

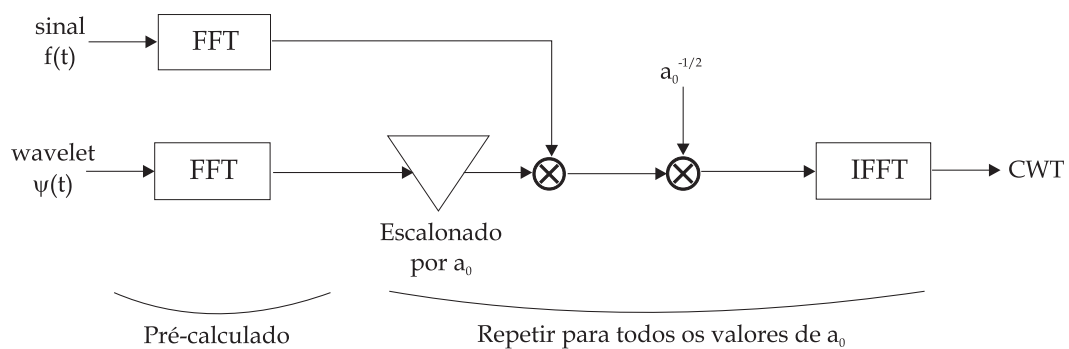


Figura 3.6: Diagrama de blocos do cálculo da transformada wavelet baseado na FFT (BENTLEY; MCDONNELL, 1994).

⁴Voz ... Subdivisão da escala em oitavas, permitindo resultados numéricos com maior detalhamento. Isto acontece às custas de um maior tempo de processamento.

3.5 Análise Multi-resolução

Alguns conceitos básicos sobre Análise Multi-Resolução (AMR) são necessários antes de demonstrar a relação das wavelets com este tipo de análise.

Dada uma seqüência $x[n]$, $n \in \mathbb{Z}$ cuja largura de banda seja B , obtém-se um sinal $y[n]$ de menor resolução ao filtrar o original por um filtro passa-baixa de largura $B/2$ com resposta ao impulso $g[n]$. De acordo com Nyquist, o sinal resultante pode ser decimado por 2, o que dobra a escala de análise.

$$y[n] = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} g[k] x[2n - k] \quad (3.22)$$

Ao tentar se recompor o sinal original a partir de $y[n]$ é necessário, primeiramente, a interpolação por 2 deste sinal. A aproximação $a[n]$ é obtida convoluindo-se $y[n]$ com um filtro de resposta ao impulso $g'[n]$ (3.23).

$$a[n] = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} g'[k] y[n - k] \quad (3.23)$$

De modo geral, este procedimento resulta em uma diferença $d[n] = x[n] - a[n]$. É possível portanto, a separação de um sinal $x[n]$ em uma aproximação $a[n]$ mais alguns detalhes contidos em $d[n]$. Este método é denominado de análise multi-resolução devido à mudança de resolução existente no algoritmo⁵ (RIOUL; VETTERLI, 1995). Iterações repetidas deste procedimento resultam em parcelas $a[n]$ e $d[n]$ cada vez menores, de onde advém o nome algoritmo piramidal.

Mallat, dentre outros, teve papel primordial na demonstração das semelhanças entre a metodologia de AMR e algoritmos piramidais com a análise efetuada pela transformada wavelet. Esta noção é resumida a seguir (MALLAT, 1989; DAUBECHIES, 1991; VETTERLI; HERLEY, 1992).

⁵Filtragem passa-baixa seguida por decimação por 2 produz um sinal com metade da resolução e o dobro da escala, respectivamente.

Seja o espaço vetorial $V_m \subset L^2(\mathbb{R})$ o conjunto de todas as possíveis aproximações de funções de $L^2(\mathbb{R})$ na escala m . O conjunto de espaços vetoriais $\{V_m\}_{m \in \mathbb{Z}}$ é uma aproximação multi-resolução de $L^2(\mathbb{R})$ se satisfaz as propriedades **P1-P5** listadas abaixo. A fim de facilitar a compreensão, cada propriedade é definida por extenso, seguida por seu enunciamento matemático.

P1 Seja A_m um operador linear. Se $a(x) = A_m f(x)$ é a aproximação mais similar de $f(x)$ na escala m , A_m é uma projeção ortogonal sobre o espaço vetorial V_m .

P2 Uma aproximação do sinal na escala $m+1$ contém toda a informação necessária para o cálculo do sinal em uma resolução menor m . Assim, seja um conjunto de subespaços vetoriais $V_m \subset L^2(\mathbb{R})$:

$$\cdots \subset V_2 \subset V_1 \subset V_0 \subset V_{-1} \subset V_{-2} \cdots \quad (3.24)$$

P3 Os diferentes espaços das funções aproximadas são obtidos escalonando cada aproximação $a(x)$ pela razão entre suas resoluções.

$$a(x) \in V_m \Leftrightarrow a(2x) \in V_{m+1} \quad (3.25)$$

P4 A aproximação $a(x) \in V_m$ do sinal $f(x)$ pode ser caracterizada por m amostras a cada unidade de comprimento. Quando $f(x)$ sofre uma translação de comprimento proporcional a $1/m$, $a(x)$ é transladada pela mesma quantidade e se caracteriza pelas mesmas amostras que foram transladadas.

$$a(x) \in V_m \longrightarrow a\left(x - n\frac{1}{m}\right) \in V_m, \quad \forall n \in \mathbb{Z} \quad (3.26)$$

P5 Durante o cálculo de $a(x)$ em uma escala m , ocorre a perda de uma parcela de informação de $f(x)$. À medida que a resolução tende ao infinito, entretanto, $a(x)$ deve convergir para o sinal original. Do mesmo modo, à proporção que a resolução diminui para zero,

$a(x)$ contém cada vez menos informação e tende a ser nula.

$$\lim_{m \rightarrow +\infty} V_m = \bigcup_{m=-\infty}^{+\infty} V_m \text{ é denso em } L^2(\mathbb{R}) \quad (3.27)$$

$$\lim_{m \rightarrow -\infty} V_m = \bigcap_{m=-\infty}^{+\infty} V_m = \{0\} \quad (3.28)$$

3.5.1 Transformada Wavelet Discreta e Codificação por Sub-bandas

As propriedades da AMR definidas no item anterior são utilizadas na definição de Transformada Wavelet Discreta (DWT). O raciocínio será desenvolvido para uma análise em intervalos de oitavas ou **seqüência diádica** ($m = 2^j$), caso especial que não só representa o espalhamento logarítmico da frequência em uma wavelet (vide página 39) como também diminui o custo computacional. Conforme explicado anteriormente, uma AMR é composta por um sinal de aproximação e um sinal que retrata a diferença ou os detalhes não abrangidos pela aproximação. Ambos serão calculados. Uma descrição detalhada pode ser vista em Mallat (1989).

CÁLCULO DO SINAL DE APROXIMAÇÃO. Seja $(V_{2^j})_{j \in \mathbb{Z}}$ uma aproximação multi-resolução de L^2 . Uma base ortonormal deste espaço pode ser definida através de dilatações e translações de uma única função $\phi(x) \in L^2(\mathbb{R})$ denominada **função escala**. Caso a dilatação de $\phi(x)$ por 2^j possa ser descrita por $\phi_{2^j}(x) = 2^j \phi(2^j x)$ para $j \in \mathbb{Z}$, então a base ortonormal de V_{2^j} é $(\sqrt{2^{-j}} \phi_{2^j}(x - 2^{-j}n))_{n \in \mathbb{Z}}$.

Obtida a base ortonormal, se calcula a projeção ortogonal do sinal em V_{2^j} (3.29).

$$\begin{aligned} \forall f(x) \in L^2(\mathbb{R}), \\ A_{2^j} f(x) &= \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \langle f(u), \sqrt{2^{-j}} \phi_{2^j}(u - 2^{-j}n) \rangle \sqrt{2^{-j}} \phi_{2^j}(u - 2^{-j}n) \\ &= 2^{-j} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \langle f(u), \phi_{2^j}(u - 2^{-j}n) \rangle \phi_{2^j}(x - 2^{-j}n) \end{aligned} \quad (3.29)$$

$A_{2^j}^d$ é denominada **aproximação discreta** de $f(x)$ na escala 2^j , sendo caracterizada pelo conjunto de produtos internos (3.30).

$$A_{2^j}^d = \left(\langle f(u), \phi_{2^j}(u - 2^{-j}n) \rangle \right)_{n \in \mathbb{Z}} \quad (3.30)$$

Reescrevendo cada produto interno de (3.29) como uma convolução, temos (3.31).

$$\begin{aligned} \langle f(u), \phi_{2^j}(u - 2^{-j}n) \rangle &= \int_{-\infty}^{+\infty} f(u) \phi_{2^j}(u - 2^{-j}n) du \\ &= (f(u) * \phi_{2^j}(u))(2^{-j}n) \end{aligned} \quad (3.31)$$

Conforme assumido inicialmente, $\phi(x)$ é um filtro passa-baixa. Assim, o sinal discreto $A_{2^j}^d$ representado em (3.31) pode ser interpretado como uma filtragem passa-baixa de $f(x)$ seguida por uma amostragem uniforme à taxa de 2^j .

A aproximação discreta para $f(x)$ na escala 2^j pode ser computada iterativamente em um algoritmo piramidal. Mantidas as condições previamente assumidas na dedução anterior, temos que a família de funções $(\sqrt{2^{-j-1}} \phi_{2^j}(x - 2^{-j-1}k))_{k \in \mathbb{Z}}$ é uma base ortonormal de $V_{2^{j+1}}$. A função $\phi_{2^j}(x - 2^{-j}n)$ é membro de V_{2^j} (propriedade P4), que por sua vez está contido em $V_{2^{j+1}}$ (propriedade P2). Assim, esta função pode ser expandida (3.32) em termos da base de $V_{2^{j+1}}$ em raciocínio análogo a (3.29).

$$\phi_{2^j}(x - 2^{-j}n) = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \underbrace{2^{-j-1} \langle \phi_{2^j}(u - 2^{-j}n), \phi_{2^j}(u - 2^{-j-1}k) \rangle}_{= \langle \phi_{2^j}(u), \phi(u - (k - 2n)) \rangle} \phi_{2^j}(x - 2^{-j-1}k) \quad (3.32)$$

Calculando-se a os produtos internos obtém-se (3.33).

$$\langle f(u), \phi_{2^j}(u - 2^{-j}n) \rangle = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \langle \phi_{2^j}(u), \phi(u - (k - 2n)) \rangle \cdot \langle f(u), \phi_{2^j}(u - 2^{-j-1}k) \rangle \quad (3.33)$$

Seja H um filtro discreto cuja resposta ao impulso é dada por (3.34). Deste modo, \tilde{H} é o filtro-espelho com resposta ao impulso $\tilde{h}[n] = h[-n]$.

$$\forall n \in \mathbb{Z}, \quad h[n] = \langle \phi_{2^{-1}}(u), \phi(u-n) \rangle \quad (3.34)$$

Substituindo (3.34) em (3.33) resulta

$$\langle f(u), \phi_{2^j}(u-2^{-j}n) \rangle = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \tilde{h}(2n-k) \langle f(u), \phi_{2^j}(u-2^{-j-1}k) \rangle \quad (3.35)$$

A análise de (3.35) mostra que $A_{2^j}^d$ pode se obtida iterativamente pela convolução da aproximação calculada em uma escala $j+1$ com \tilde{H} e decimando por 2 o resultado obtido.

CÁLCULO DO SINAL DE DETALHES. O sinal de detalhes corresponde à diferença existente entre aproximações sucessivas $A_{2^{j+1}}$ e A_{2^j} de uma função $f(x)$. Recordando que uma aproximação é uma projeção ortogonal do sinal original sobre o espaço vetorial de uma dada resolução (propriedade P1), não é difícil deduzir que o sinal de detalhes em uma resolução 2^j (uma vez que ele está incluso em $A_{2^{j+1}}$, propriedade P2) é uma projeção ortogonal de $f(x)$ sobre o complemento ortogonal de V_{2^j} , denotado W_{2^j} em (3.36).

$$V_{2^j} \cup W_{2^j} = V_{2^{j+1}} \quad (3.36)$$

Ainda considerando todas as proposições assumidas na dedução do sinal de aproximação, seja $\psi(x)$ uma função cuja dilatação seja representada por $\psi_{2^j}(x) = 2^j \psi(2^j x)$ e sua Transformada⁶ de Fourier $\Psi(\omega)$ seja dada em (3.37).

$$\Psi(\omega) = G\left(\frac{\omega}{2}\right) \Psi\left(\frac{\omega}{2}\right)$$

$$\text{com } G(\omega) = e^{-i\omega} \overline{H(\omega + \pi)} \quad (3.37)$$

⁶Em (3.37) apenas, os números complexos são denotados por i . Esta notação é para evitar confusões com o índice de resolução j .

Então, $\psi(x)$ é denominada **wavelet ortogonal**, $(\sqrt{2^{-j}} \psi_{2^j}(x - 2^{-j}n))_{n \in \mathbb{Z}}$ é uma base ortonormal em W_{2^j} e $(\sqrt{2^{-j}} \psi_{2^j}(x - 2^{-j}n))_{(n,j) \in \mathbb{Z}}$ é uma base ortonormal de $L^2(\mathbb{R})$.

Define-se $P_{W_{2^j}}f(x)$ como a projeção ortogonal sobre o espaço W_{2^j} (3.38).

$$P_{W_{2^j}}f(x) = 2^{-j} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \langle f(u), \psi_{2^j}(u - 2^{-j}n) \rangle \psi_{2^j}(x - 2^{-j}n) \quad (3.38)$$

O conjunto de produtos internos (3.39) que caracteriza esta projeção é denominado **sinal de detalhe discretizado** na resolução 2^j . Ele contém a diferença de informação entre $A_{2^{j+1}}^d f$ e $A_{2^j}^d$.

$$D_{2^j}^d = \left(\langle f(u), \psi_{2^j}(u - 2^{-j}n) \rangle \right)_{n \in \mathbb{Z}} \quad (3.39)$$

Explicitando esses produtos na forma de convolução, tal qual em (3.40), observa-se que este sinal de detalhe discretizado em uma dada resolução 2^j é igual à convolução de $f(x)$ e $\psi_{2^j}(-x)$ amostrada de modo uniforme à taxa de 2^j .

$$\begin{aligned} \langle f(u), \psi_{2^j}(u - 2^{-j}n) \rangle &= \int_{-\infty}^{+\infty} f(u) \psi_{2^j}(u - 2^{-j}n) du \\ &= (f(u) * \psi_{2^j}(u))(2^{-j}n) \end{aligned} \quad (3.40)$$

O uso de raciocínio análogo ao desenvolvido nas equações (3.32) a (3.35), porém fazendo uso do filtro discreto G definido previamente em (3.37), permite demonstrar que o sinal $D_{2^j}^d$ pode ser obtido de forma iterativa a partir da convolução de $A_{2^{j+1}}^d$ e o filtro \bar{G} , tal que $\bar{g}[n] = g[-n]$, com a subsequente decimação por 2 do resultado desta operação.

A resposta ao impulso do filtro G – devido a sua definição em (3.37) – se relaciona com a resposta ao impulso do filtro H por (3.41). G é um filtro passa-alta, formando com H um par de filtros em quadratura de fase.

$$g[n] = [-1]^{1-n} h[1-n] \quad (3.41)$$

RECONSTRUÇÃO DO SINAL A PARTIR DE UMA WAVELET ORTOGONAL. A reconstrução do sinal original $f(x)$ também é feita a partir de um algoritmo piramidal. Uma vez que W_{2^j} é o complemento ortogonal de V_{2^j} , o conjunto $(\sqrt{2^{-j}} \phi_{2^j}(x - 2^{-j}n), \sqrt{2^{-j}} \psi_{2^j}(x - 2^{-j}n))_{n \in \mathbb{Z}}$ é uma base ortonormal de $V_{2^{j+1}}$. Assim, para $\forall n > 0$, a função $\phi_{2^{j+1}}(x - 2^{-j-1}n)$ pode ser decomposta nesta base (3.42).

$$\begin{aligned} \phi_{2^{j+1}}(x - 2^{-j-1}n) = & \quad (3.42) \\ & 2^{-j} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \langle \phi_{2^j}(u - 2^{-j}k), \phi_{2^{j+1}}(u - 2^{-j-1}k) \rangle \cdot \phi_{2^j}(x - 2^{-j}k) \\ & + 2^{-j} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \langle \psi_{2^j}(u - 2^{-j}k), \psi_{2^{j+1}}(u - 2^{-j-1}k) \rangle \cdot \psi_{2^j}(x - 2^{-j}k) \end{aligned}$$

Calculando o produto interno com $f(x)$ nos dois lados de (3.42) resulta

$$\begin{aligned} \langle f(u), \phi_{2^{j+1}}(u - 2^{-j-1}n) \rangle = & \quad (3.43) \\ & 2^{-j} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \langle \phi_{2^j}(u - 2^{-j}k), \phi_{2^{j+1}}(u - 2^{-j-1}k) \rangle \cdot \langle f(u), \phi_{2^j}(x - 2^{-j}k) \rangle \\ & + 2^{-j} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \langle \psi_{2^j}(u - 2^{-j}k), \psi_{2^{j+1}}(u - 2^{-j-1}k) \rangle \cdot \langle f(u), \psi_{2^j}(x - 2^{-j}k) \rangle \end{aligned}$$

Com o uso dos filtros G e H definidos anteriormente é possível demonstrar (3.44).

$$\begin{aligned} \langle f(u), \phi_{2^{j+1}}(u - 2^{-j-1}n) \rangle &= 2 \sum_{k=-\infty}^{+\infty} h(n - 2k) \langle f(u), \phi_{2^j}(u - 2^{-j}k) \rangle \\ &= 2 \sum_{k=-\infty}^{+\infty} g(n - 2k) \langle f(u), \psi_{2^j}(x - 2^{-j}k) \rangle \quad (3.44) \end{aligned}$$

A partir de (3.44) se atesta que $A_{2^{j+1}}^d$ pode ser reconstruído intercalando zeros entre cada amostra de $A_{2^j}^d$ e $D_{2^j}^d$ (ou seja, interpolando por uma razão 2) e convoluindo o resultado com os filtros passa-baixa H e passa-alta G , respectivamente.

A principal consequência do desenvolvimento da teoria de unificação de MRA e wavelets foi a prova de que **wavelets podem ser implementadas por filtros e filtros podem ser gerados por wavelets**. Figura 3.7 resume o desenvolvimento matemático acima, esquemati-

zando não só a base da codificação por sub-bandas (Figura 3.7(a)) como também resumindo a implementação da DWT através de um banco de filtros (Figura 3.7(b)). Um estudo mais detalhado das restrições envolvidas no projeto e aplicações de filtros na teoria de wavelets pode ser encontrada em Unser e Blu (2003), Vetterli e Herley (1992), Ruskai et al. (1992). Para considerações práticas sobre o emprego de wavelets na análise de séries temporais, vide Torrence e Compo (1998).

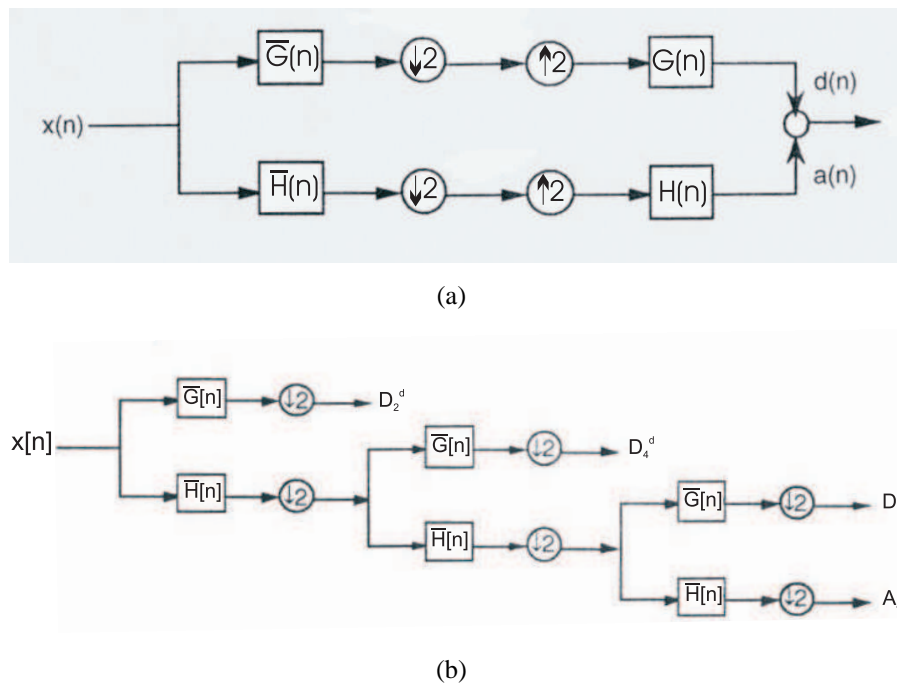


Figura 3.7: Diagrama da codificação por sub-bandas. (a) Esquema completo, demonstrando os processos de análise com os filtros \bar{H} e \bar{G} e a decimação por 2; bem como a síntese, com a interpolação por 2 do sinal aproximado e os filtros H e G . $d(n)$ e $a(n)$ são, respectivamente, as componentes de alta e baixa frequência do sinal reconstituído. (b) Implementação da DWT com bancos de filtros e decimações sucessivas. Adaptado de Rioul e Vetterli (1995) para se adequar à notação utilizada no texto.

O estabelecimento da relação entre wavelets e MRA permitiu que novos aspectos da matemática aplicada, em especial a expansão em série de funções, fossem facilmente implementados na resolução de problemas práticos. Ao mesmo tempo, proporcionou uma nova perspectiva no estudo de técnicas consagradas em campos diferentes como telecomunicações e visão computacional. O formalismo matemático da análise multi-resolução aliado à viabilidade tecnológica dos algoritmos piramidais e codificação por sub-bandas, permitiu o melhor entendimento das variáveis envolvidas nessas teorias bem como o reconhecimento de novos fatores relevantes à implementação dessas metodologias.

3.6 Detecção de Singularidades

O processo de detecção de singularidades (ou bordas, no caso 2-D) em um sinal $f(x)$ é efetuado atenuando-se este sinal via convolução com uma função passa-baixa e os pontos de maior variação são detectados como máximos locais em um operador diferencial de 1^a ordem ou pontos de cruzamento por zero em um operador diferencial de 2^a ordem. Inflexões em uma derivada de segunda ordem representam tanto pontos de máximos como mínimos locais de $f(x)$, diferenciados entre si apenas pela variação antes e depois do cruzamento – em módulo, máximos locais de $f(x)$ possuem variações mais bruscas do que mínimos locais (Figura 3.8).

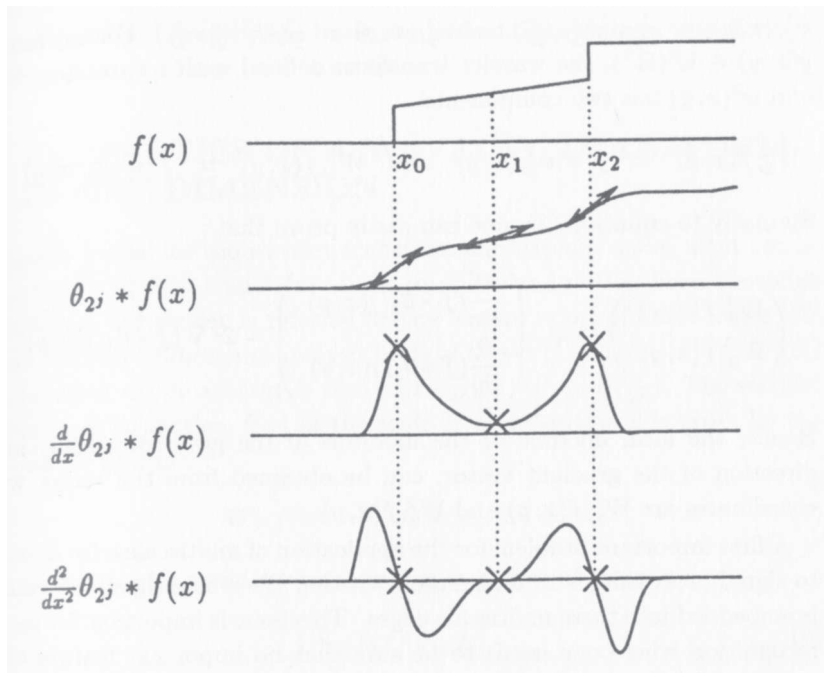


Figura 3.8: Relação entre as singularidades da função $f(x)$ e os pontos-chave para detecção de singularidades (RUSKAI et al., 1992).

Seja $\theta(x)$ uma função passa-baixa e $\psi(x)$ uma wavelet definida como sua derivada (3.45).

$$\psi(x) = \frac{d\theta(x)}{dx} \quad (3.45)$$

Denotando $\psi_{2^j}(x) = \frac{1}{2^j} \psi\left(\frac{x}{2^j}\right)$, a transformada wavelet de uma função $f(x) \in L^2(\mathbb{R})$ na escala 2^j em um ponto x pode ser representada pela convolução (3.46). A derivada de $f(x)$

atenuada por θ_{2^j} é proporcional a transformada de $f(x)$ (3.47).

$$W_{2^j} = f * \psi_{2^j}(x) \quad (3.46)$$

$$W_{2^j} = f * (2^j \frac{d\theta_{2^j}}{dx}(x)) = 2^j \frac{d}{dx}(f * \theta_{2^j}(x)) \quad (3.47)$$

Deste modo, os máximos de $|W_{2^j}f(x)|$ (em inglês, *modulus maxima*) indicam a posição de descontinuidades na escala 2^j . Quando a escala é pequena a atenuação de $f(x)$ por $\theta_{2^j}(x)$ é desprezível, permitindo o reconhecimento de todos os pontos locais de variações bruscas de $f(x)$. Quando a escala 2^j é relativamente grande, a convolução de $f(x)$ com $\theta_{2^j}(x)$ remove as pequenas flutuações, de modo a detectar apenas as variações mais amplas na amplitude (RUSKAI et al., 1992).

A detecção de singularidades baseada nos máximos locais da transformada cuja wavelet é a derivada de primeira ordem de uma função passa-baixa é considerada completa e estável⁷ pois é possível armazenar tanto a posição quanto a amplitude dos máximos locais. O mesmo não acontece quando se trata dos pontos de inflexão de uma transformada cuja wavelet é a segunda derivada da mesma função passa-baixa. Mas mesmo neste caso esta detecção pode ser estabilizada caso se utilize como parâmetro extra a integral da transformada wavelet entre cada dois pontos de inflexão contíguos (MALLAT, 1991).

A análise via wavelets é válida se cada singularidade puder ser considerada isolada, ou seja, cada singularidade em um dado ponto v domina as outras variações locais do sinal. Sendo uma wavelet capaz de caracterizar localmente a regularidade de uma função (através da evolução de sua amplitude ao longo das escalas), esta restrição na análise pode ser formalizada através dos conceitos de regularidade de Lipschitz (RUSKAI et al., 1992).

⁷por estável subentende-se invariante a translações do sinal original.

3.6.1 Lipschitz e Remoção de Ruído

Uma função $f(t)$ é dita Lipschitz α em v ($0 \leq \alpha \leq 1$), se e somente se existe uma constante K tal que para todo t na vizinhança de v , (Eq. 3.48) é válida. Quanto maior α , mais regular é a função.

$$|f(t) - f(v)| \leq K|t - v|^\alpha \quad (3.48)$$

A regularidade Lipschitz de $f(t)$ em v é o valor máximo de todos os α que satisfazem a equação (3.48). Uma função $f(t)$ é uniformemente Lipschitz α no intervalo (x, y) se e somente se satisfaz (3.48) para todo $(t, v) \in (x, y)$. Uma função também é uniformemente Lipschitz α sobre um intervalo se e somente se sua primitiva é uniformemente Lipschitz $\alpha + 1$ sobre o mesmo intervalo.

Alguns valores de Lipschitz são listados na Tabela 3.1. Singularidades com $\alpha > 0$ implicam que a amplitude da transformada wavelet da função diminui à medida que a escala aumenta e o inverso acontece com a transformada do ruído branco Gaussiano. Deste modo, o ruído pode ser removido seletivamente (HWANG; MALLAT, 1992).

Tabela 3.1: Valores de Lipschitz para algumas funções conhecidas. $\delta(v)$ é a função impulso centrada em v , $1(v)$ é um degrau unitário centrado em v .

Função	Coefficiente de Lipschitz
Ruído branco	$\alpha < 0$
$\delta(v)$	$\alpha = -1$
$1(v)$	$\alpha = 0$

A regularidade uniformemente Lipschitz de $f(t)$ em um dado intervalo é correlacionada à amplitude de sua transformada wavelet nas escalas mais finas (MALLAT, 1999): Se $f \in L^2(\mathbb{R})$ é uniformemente Lipschitz $\alpha \leq n$ no intervalo $[x, y]$, então existe $A > 0$ tal que

$$\forall (a, b) \in [x, y] \times \mathbb{R}^+, \quad |Wf(a, b)| \leq Aa^{\alpha + \frac{1}{2}}$$

o que equivale a

$$\log_2 |Wf(a, b)| \leq \log_2 A + \left(\alpha + \frac{1}{2}\right) \log a \quad (3.49)$$

A Equação (3.49) mostra que para **singularidades isoladas** a regularidade de Lipschitz em v é a máxima inclinação de $\log_2 |Wf(a, b)|$ em função de $\log_2 a$ ao longo das "linhas de maximos"(do inglês *modulus maxima lines* – MML) convergindo para v . Uma linha de módulos máximos é qualquer curva no plano tempo-escala em que todos os pontos são *modulus maxima* de um sinal (MALLAT, 1999).

CONE DE INFLUÊNCIA. Em singularidades não-oscilatórias, os coeficientes de grande amplitude da transformada wavelet estão no *cone de influência* de cada singularidade. O cone de influência de v no plano escala-temporal é o conjunto de pontos (a, b) tais que v se inclui no suporte de $\psi_{a,b}(t) = a^{-1/2} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right)$.

Supondo que o suporte de ψ seja compacto e igual a $[-C, C]$, o suporte de $\psi\left(\frac{t-b}{a}\right)$ é igual a $[b - Ca, b + Ca]$ e o cone de influência de v é definido por (MALLAT, 1999).

$$|b - v| \leq Ca \quad (3.50)$$

3.7 Aplicações em Eletrocardiografia

Características como a boa localização no tempo e na frequência, assim como a análise multi-resolução, são responsáveis pelo ótimo desempenho das transformadas wavelet na detecção de ondas e intervalos. De fato, essa abordagem permite a determinação das principais ondas e intervalos relevantes à análise do eletrocardiograma, tais como: complexo QRS (KADAMBE et al., 1999; SAHAMBI et al., 1997; UNSER; ALDROUBI, 1996; LI et al., 1995); ondas P e T (MARTÍNEZ et al., 2000; DAI et al., 1998; VIRGÍLIO et al., 1995); e intervalo QT (WONG et al., 1998; COUDERC et al., 1997), para citar alguns exemplos.

Ressalta-se os níveis de acuidade obtidos na detecção automática do complexo QRS (valores de 98,8% (SAHAMBI et al., 1997) e 99,8% (LI et al., 1995) já foram obtidos na análise de sinais das bases de dados MIT-BIH). Comparada com outros algoritmos de determinação do QRS, as transformadas wavelet se revelaram robusta a ruídos; flexíveis na análise de flutuações da morfologia do ECG; e menor número de falsos negativos detectados (KADAMBE

et al., 1999). Em recente artigo de revisão (KOHLER et al., 2002) dos 7 algoritmos listados com desempenhos superiores a 99% de acuidade na detecção do complexo QRS em bases de dados internacionais, 4 eram baseados em wavelets.

Wavelets também são usadas na extração de parâmetros para a classificação do ECG, não só de patologias específicas como taquicardia ventricular (RODRÍGUEZ et al., 2000) como também na identificação de diferentes categorias de patologias (CHAZAL et al., 2000). Sua habilidade na extração de características pode ser usada em conjunção com redes neurais, obtendo resultados em muito superiores à TF (aumento de 6,6% na acuidade e diminuição de 38,4% no tempo de processamento com um número de nós 38,8% menor (DOKUR et al., 1999)).

Por último, a análise via wavelets permitiu o estudo de novas variáveis no ECG como potenciais tardios ventriculares (UNSER; ALDROUBI, 1996); atividade atrial sobreposta por fibrilação ventricular (ADDISON et al., 2002); reformulação das fórmulas de Bazett⁸ para normalização dos intervalos temporais (BURKE; NASOR, 2001); e medição do prolongamento da onda T sem a necessidade da delimitação dos seus limites, através da análise tempo-escala⁹ (COUDERC et al., 1997).

Entretanto, não são todas as famílias de funções wavelets aptas a esse tipo de análise. Funções baseadas na derivação de funções passa-baixa como splines (RODRÍGUEZ et al., 2000; KADAMBE et al., 1999; LI et al., 1995) ou derivadas de primeira e segunda ordem de uma função Gaussiana apresentaram bom desempenho (BURKE; NASOR, 2001; COUDERC et al., 1997; SAHAMBI et al., 1997). Funções ortonormais com suporte compacto, tais quais a família desenvolvida por Daubechies não apresentaram desempenhos consistentes, seus resultados variavam com a aplicação (CHAZAL et al., 2000; LI et al., 1995; VIRGÍLIO et al., 1995; SENHADJI et al., 1995). Wavelets complexas não apresentaram bom desempenho no reconhecimento de padrões eletrocardiográficos (SENHADJI et al., 1995).

⁸Bazett foi o primeiro pesquisador a quantificar a variação não-linear dos diferentes intervalos do ECG devida às flutuações da frequência cardíaca (BURKE; NASOR, 2001).

⁹Análise tempo-escala é similar à análise tempo-frequência, mas conceitualmente este é o termo correto quando se trata de wavelets. Relembrando que cada escala na Transformada Wavelets é associada a uma faixa de frequências e não a uma única frequência, daí a necessidade de ressalvas ao uso intercalado dos termos "tempo-escala" e "tempo-frequência".

Capítulo 4

Metodologia

Science is simply common sense as its best.

Thomas Huxley

(filósofo e zoólogo, 1825-1895)

Não seria absurdo dizer que o estudo da repolarização ventricular é uma das atuais fronteiras na área de eletrocardiologia. Além da falta de consenso sobre os detalhes da fisiologia nesta etapa do ciclo cardíaco, não existem parâmetros descritores robustos, padronizados, incorporados à rotina clínica para a interpretação do eletrocardiograma. O atual estudo das alterações do intervalo QT em algumas síndromes é um dos primeiros passos nessa direção.

Para a execução deste trabalho de análise do eletrocardiograma durante crises hipoglicêmicas foi necessária a definição de alguns destes parâmetros tendo em vista a teoria de wavelets (metodologia de processamento digital de sinais empregada no algoritmo). O estudo da viabilidade destes parâmetros foi efetuado em diferentes situações clínicas:

- **ECG simulado.** – Para criação e avaliação dos algoritmos desenvolvidos antes do emprego em sinais registrados de voluntários.
- **Alterações na frequência cardíaca.** – Sinais eletrocardiográficos foram coletados durante e após o exercício físico em diferentes frequências cardíacas.
- **Teste de estresse insulínico (*Insulin Stress Test*).** – O ECG foi coletado antes, durante e após a injeção intravenosa de insulina.
- **Grampeamento de glicose (*Glucose clamping*).** – Os dados foram obtidos em um ambiente padronizado, em que glicose e insulina eram injetados simultaneamente para o controle e manutenção dos níveis glicêmicos desejados.

A seguir são relatados os procedimentos de coleta dos sinais eletrocardiográficos em cada uma das situações citadas anteriormente. Posteriormente, no capítulo 6, será discutida a relevância de cada um destes procedimentos no desenvolvimento da metodologia desta tese.

4.1 Registro dos Dados

Os objetivos deste estudo envolveram alguns desafios cujas soluções diziam respeito ao aspecto clínico de forma bem mais aparente do que ao aspecto tecnológico. Trata-se da coleta dos dados. Não há bases de dados disponíveis com sinais de ECG coletados durante hipoglicemia. Tampouco é de pronta execução o procedimento considerado o padrão-ouro (o grampeamento de glicose), pois envolve considerável planejamento e recursos materiais e humanos.

Ao longo do processo de criação do algoritmo de processamento, contudo, era necessário a disponibilidade de sinais eletrocardiográficos cujas alterações morfológicas fossem semelhantes às relatadas durante hipoglicemia induzida no grampeamento. Isto era necessário para fins de refinamento do algoritmo em suas sucessivas etapas.

De forma totalmente não-invasiva, sinais obtidos a diferentes frequências cardíacas durante o exercício físico são uma aproximação bastante boa. Isto porque o exercício físico em sua máxima intensidade também resulta em estimulação simpática e secreção de catecolaminas em magnitudes próximas às encontradas em respostas contrarregulatórias à hipoglicemia severa (DARBAR et al., 1996).

O teste de estresse insulínico, por sua vez, é um procedimento clínico de uso corrente que permite a indução de hipoglicemia a partir de uma infusão intravenosa de insulina. Porém, ao contrário do grampeamento de glicose, não possibilita controle na velocidade de queda ou recuperação da concentração de glicose sangüínea.

Uma vez definidas essas possibilidades clínicas providenciou-se a coleta destes dados enquanto se planejava o procedimento para o grampeamento de glicose propriamente dito. Os procedimentos de coleta e registro dos dados em cada uma das diferentes situações clínicas encontram-se relatados a seguir.

Os dados foram registrados em diferentes hospitais do *NHS Trust* da cidade de Newcastle upon Tyne na Inglaterra, por diferentes equipes clínicas sempre com a prévia aprovação do Comitê de Ética da Universidade e o consentimento do paciente. Esta seção resume os procedimentos de coleta adotados, todos desenvolvidos em doutorado-sanduíche por 1 ano junto à *Newcastle upon Tyne University (Medical Physics Department, School of Clinical and Laboratory Sciences)*.

4.1.1 ECG Simulado

Foi utilizado o simulador ECGSYN (GOLDBERGER et al., 2000), de código-aberto e escrito em ambiente MATLAB. Desenvolvido por McSharry et al. (2003), encontra-se disponível no endereço *www.physionet.org*.

4.1.2 Exercício Físico

Para se estudar as alterações na repolarização ventricular devidas a mudanças na frequência cardíaca, foi desenvolvido um protocolo de exercícios na esteira. Estes dados foram coletados nas instalações do *Medical Physics Department* do *Freeman Hospital* (em Newcastle upon Tyne, Inglaterra). O eletrocardiograma - com 12 derivações - foi registrado em um amplificador de sinais bioelétricos e armazenado em um *notebook*: frequência de amostragem 500 Hz; resolução de 12 bits / 4,8 μ V; sensibilidade de 1 V/mV ou 0,5 V/mV, ajustada de modo a prevenir a saturação do amplificador devido à alta amplitude do complexo QRS.

O ECG era armazenado em arquivos de 5 minutos de duração nos quais a frequência cardíaca era mantida estável. Registrado inicialmente com o indivíduo em repouso, de pé sobre a esteira desligada, seguido por um aumento progressivo da frequência cardíaca até 120 batimentos por minuto (bpm) e uma subsequente diminuição do esforço físico até o retorno a imobilidade.

Ao paciente era dada a opção de ajustes na velocidade ou no gradiente de inclinação da esteira (Marquette PACE 16, Milwaukee, EUA) – caso este se sentisse mais confortável com maiores velocidades ou subidas mais íngremes a uma mesma velocidade, respectivamente. O objetivo principal deste protocolo era o registro de 5 minutos de ECG a uma frequência cardíaca o mais estável possível, partindo do repouso e atingindo patamares próximos aos valores de 85, 100, 110, 120 bpm, em seguida retornando a 105 e 85 bpm.

A frequência cardíaca era medida contando-se os batimentos mostrados na tela do *notebook* em um intervalo de 15 s. Fotoplestimografia havia sido empregada inicialmente para a medição da frequência mas os movimentos dos membros superiores durante a marcha inviabilizavam a correta imobilização do sensor e conseqüente leitura dos valores.

4.1.3 Teste de Estresse Insulínico (*Insulin Stress Test*)

Este procedimento visava avaliar a resposta do indivíduo à hipoglicemia, aqui induzida pela injeção intravenosa de insulina a taxas constantes. Foi realizado na *Royal Victoria*

Infirmery (Newcastle upon Tyne, Inglaterra).

Após uma noite de jejum, o indivíduo se deita o mais confortavelmente possível em uma posição semi-supino. Duas cânulas, uma em cada braço, foram inseridas em veia antecubital: uma para a infusão de insulina outra para a extração de amostras sanguíneas. Neste procedimento, as medidas de glicemia foram feitas em sangue não-arterializado¹. A insulina era injetada à taxa constante de 1 U/mL/min através de bomba de infusão.

Os sinais eletrocardiográficos foram gravados por um amplificador desenvolvido no *Medical Physics Department* da Universidade de Newcastle upon Tyne na Inglaterra, controlado por um *notebook* Toshiba. As doze derivações eram coletadas a uma frequência de amostragem de 500 Hz, resolução de 12 bits / 4,8 μ V, sensibilidade de 1 V/mV e armazenadas em arquivos com 15 minutos de duração.

O eletrocardiograma foi adquirido continuamente ao longo de todo o teste, durante tanto o período de infusão insulínica quanto de recuperação da hipoglicemia induzida. Anteriormente ao início do teste, a glicemia foi medida, bem como foram gravados 15 minutos de ECG (controle).

Durante a infusão de insulina, a glicose sanguínea foi medida a 15 e 20 minutos após o início do procedimento. A partir dos primeiros sinais de hipoglicemia relatados pelo paciente ou observados pela equipe, a monitoração de glicose se deu a cada 2 minutos. A infusão foi interrompida quando os níveis glicêmicos se encontraram abaixo de 2,0 mmol/L.

A subsequente fase de recuperação teve duração de 2 horas. A regularização dos níveis sanguíneos de glicose se deu com a ingestão pelo paciente de biscoitos e bebidas isotônicas. Amostras de sangue foram extraídas para a medição da glicemia a períodos sequencialmente maiores: inicialmente menores que 5 minutos (durante hipoglicemia), tais intervalos se estenderam até 30 minutos durante a última hora do procedimento.

¹Sangue arterializado é o sangue venoso com concentrações de gases e solutos próximas ao sangue arterial. Geralmente coletado no antebraço com a mão aquecida em um recipiente a 55-65 °C. A diferença arterial-arterializado da concentração de glicose é de 0,1 mmol/L (LIU et al., 1992).

4.1.4 Grampeamento de Glicose (*Glucose Clamping*)

O grampeamento de glicose foi originalmente desenvolvido para a medição da sensibilidade dos tecidos à insulina (*euglycaemic insulin clamp*) ou para a quantificação da sensibilidade das células β à glicose (*hyperglycaemic clamp*) (DEFRONZO et al., 1979). Foi modificado na década de 80 para "*produzir um estímulo hipoglicêmico padronizado e reprodutível, permitindo comparar respostas contra-regulatórias entre diferentes grupos (...). Insulina é injetada a uma taxa suficiente para estimular o metabolismo da glicose, enquanto simultaneamente glicose exógena é administrada por via intravenosa a uma taxa designada para permitir a queda da glicemia de forma pré-estabelecida.*" (SHERWIN, 1993).

Os dados também foram coletados no *Royal Victoria Infirmary*, na cidade de Newcastle upon Tyne, Inglaterra. Neste estudo os indivíduos diabéticos eram admitidos no hospital no dia anterior ao procedimento, a fim de garantir o jejum de 12 horas antes do grampeamento, como também permitir a monitoração de sinais fisiológicos (*e.g.*, seu regime de glicemia e eletrocardiograma) durante a noite.

O grampeamento se inicia na manhã seguinte à admissão. O paciente se deita de modo mais confortável possível, em uma posição semi-supino. Deve permanecer o mais imóvel possível durante o experimento pois as contrações musculares usariam os estoques de glicose do organismo, acarretando um aumento na taxa de infusão de glicose exógena. Desconforto e dor também têm impacto na resistência insulínica.

Glicose e insulina foram administrados de forma intravenosa em veia antecubital (glicose a 20 % na porta proximal, insulina na distal). O sangue foi arterializado (vide ¹, página 61) para a extração de amostras.

Os sinais eletrocardiográficos foram gravados em um sistema Holter disponível comercialmente desde a admissão do paciente até o seu reestabelecimento após o grampeamento de glicose (ao total, pelo menos 16 horas de dados). As oito derivações eram coletadas a uma frequência de amostragem de 180 Hz, resolução de 10 bits, sensibilidade de 1 V/mV. Após a coleta, os arquivos eram transferidos do Holter para o computador em apenas um arquivo

com todo o sinal registrado. Para fins de processamento posterior, e utilizando-se um software desenvolvido no próprio *Medical Physics Department*, tais dados foram separados em arquivos com 1 hora de duração.

Ao longo da noite anterior ao teste, os valores de glicemia eram monitorados a intervalos que variavam de 30 a 60 minutos. O procedimento de grampeamento de glicose foi realizado na manhã seguinte à admissão, com duração de 4 horas. As amostras de sangue eram retiradas a cada 5 minutos para a reavaliação dos cálculos de infusão de glicose exógena. Segundo o protocolo, a queda de glicemia se daria em passos de 0,2 mmol/L (3,6 mg/dL) a cada 5 minutos. Caso não ocorressem complicações, o teste era encerrado quando a concentração de glicose plasmática atingia valores inferiores a 2,5 mmol/L (45 mg/dL).

Ao final do experimento, foram servidos alimentos ao paciente e se interromperam as infusões de insulina e glicose (insulina primeiramente, pois esta apresenta uma maior meia-vida na circulação)². O paciente permaneceu deitado até o restabelecimento da glicemia a valores anteriores ao início do procedimento de grampeamento.

4.2 Metodologia Proposta e Implementação

Existem várias famílias de wavelets já consagradas (Daubechies, Gaussiana, Morlet,...). Inúmeras outras podem ser criadas desde que se obedecem os critérios já citados no capítulo anterior (vide item 3.3). Entretanto, a definição de uma família de funções wavelet ótimas para o processamento da repolarização ventricular demandaria, por si só, bastante tempo.

A teoria de wavelets se encontra atualmente desenvolvida mais do que o suficiente para evitar essas abordagens empíricas. A função-mãe selecionada pode ser escolhida baseando-se nas considerações sobre a natureza do estudo, como de fato foi. Por este motivo, não foram feitos diversos testes com as mais diferentes famílias de funções. A função escolhida foi a **derivada de primeira ordem de uma função Gaussiana**, pelos motivos descritos a seguir:

²Para maiores detalhes sobre o protocolo de indução de hipoglicemia com o grampeamento de glicose vide Sherwin (1993), DeFronzo et al. (1979).

- **Uma função real.** Sendo uma função real ela é mais indicada para reconhecimento de padrões do que uma função complexa, mais indicada para comportamento oscilatórios.
- **Melhor relação de compromisso entre as resoluções de tempo e frequência.** Sendo derivada de uma função Gaussiana, esta wavelet minimiza o Princípio da Incerteza de Heisenberg (vide detalhes no Capítulo 3, página 32).
- **Seus pontos de máximo (e mínimo) locais são comprovadamente detectores de singularidades.** Para maiores informações sobre a teoria a esse respeito, página 52.
- **Seus cruzamentos por zero representam máximos (e mínimos) locais do sinal analisado.** De forma semelhante à derivada de 1ª ordem de um sinal, onde os pontos nos quais esta muda de sinal representam os pontos locais de módulo máximo.

Se a primeira derivada de uma função Gaussiana preenchia todos os pré-requisitos teóricos necessários, ela não era de modo algum a única solução. A primeira derivada de uma spline cúbica também preenche os mesmos requisitos, com a vantagem de gerar menor número de coeficientes por ter suporte finito e não apenas compacto (MALLAT, 1999). Contudo, questões de reconstrução ou compactação do sinal (tópicos nos quais esta vantagem é crucial) não são parte do escopo, deste modo a opção por derivada de Gaussiana.

O algoritmo foi inteiramente implementado no ambiente de desenvolvimento MATLAB (The MathWorks). Isto permitiu um maior foco na abordagem do problema de processamento digital de sinais da repolarização ventricular, evitando tarefas colaterais (*e.g.*, funções para leitura de dados e exibição de gráficos na tela não precisaram ser desenvolvidas).

O fluxograma da figura 4.1 ilustra as etapas de processamento do algoritmo desenvolvido, detalhadas no decorrer deste capítulo.

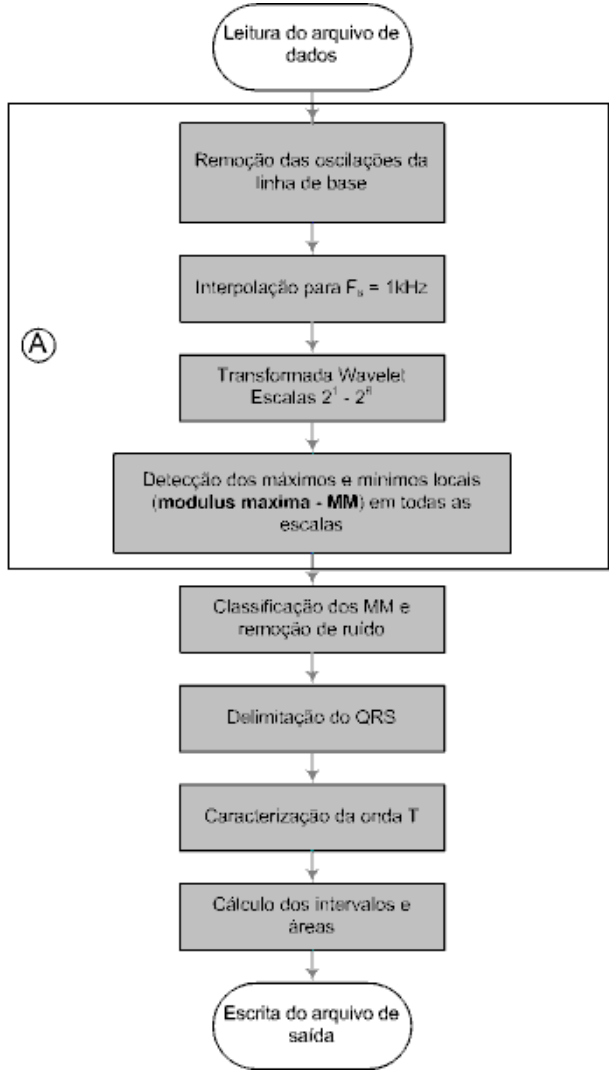


Figura 4.1: Fluxograma ilustrativo do algoritmo desenvolvido para o processamento dos sinais de ECG. Os blocos agrupados na seção "A" podem ser considerados uma etapa de pré-processamento.

4.2.1 Processamento Inicial

Os arquivos de dados foram gerados em formato ASCII, com as derivações do ECG dispostas em colunas, conforme o número registrado (Tabela 4.1).

Tabela 4.1: Formato dos diferentes arquivos de dados utilizados, descrevendo a ordem de registro das derivações do ECG.

Dados	Coluna											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Exercício Físico	DI	DII	DIII	aVR	aVL	aVF	V1	V2	V3	V4	V5	V6
Teste de estresse	DI	DII	V1	V2	V3	V4	V5	V6				
Holter	DI	DII	V1	V2	V3	V4	V5	V6				

Após a leitura do arquivo se fez a remoção das oscilações na linha de base com um filtro Passa-Alta Butterworth de 4ª ordem com frequência de corte em 0,5 Hz. Em seguida, os sinais foram linearmente interpolados a frequência de amostragem (F_s) de 1 kHz. Este passo foi fundamental para as etapas seguintes. Permitiu a padronização dos procedimentos posteriores (todos concebidos para sinais com $F_s = 1000$ Hz, independentemente da frequência original em que os arquivos foram registrados).

Ao aumentar o número de amostras, também se permitiu o cálculo de um maior número de escalas na transformada wavelet. A transformada wavelet contínua foi calculada, então, usando-se funções próprias do ambiente MATLAB. Foram utilizadas 6 escalas (2, 4, 8, 16, 32, 64). Escalas de ordem superior a 64 não foram necessárias devido às características da banda de frequências das diversas ondas do ECG (Figura 4.2).

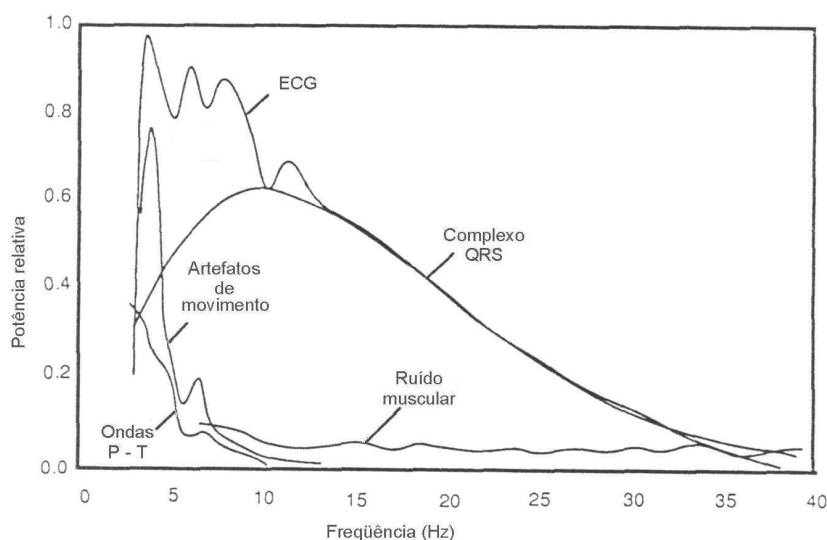


Figura 4.2: Espectro de potência relativa do complexo QRS, ondas P e T, ruído muscular e artefatos de movimento. Adaptado de Afonso (1995).

A banda de frequência da escala 64 (calculada a partir da 1ª derivada de uma Gaussiana, com sinais amostrados a 1000 Hz) era centrada em aproximadamente 3 Hz (Tabela 4.2), mesmo valor aonde se encontra a maior potência relativa das ondas P e T – as ondas de mais baixa frequência encontradas em um eletrocardiograma (Figura 4.2).

Tabela 4.2: Frequência central da banda de cada escala calculada para a 1ª derivada de uma Gaussiana de suporte compacto $[-5, 5]$.

Escalas	$F_s = 1000 \text{ Hz}$
2^1	100,0 Hz
2^2	50,0 Hz
2^3	25,0 Hz
2^4	12,5 Hz
2^5	6,25 Hz
2^6	3,125 Hz

Uma vez obtidos os coeficientes da transformada, fez-se necessário determinar seus pontos de máximo ou mínimo locais (em inglês *modulus maxima* - *MM*). Para tanto se calculou a derivada destes coeficientes em cada uma das escalas (4.1).

Caso o sinal do valor da derivada no instante de tempo $t = i$ fosse diferente do sinal do valor no instante $t = i + 1$, este era um ponto local de valor absoluto máximo (Figura 4.3).

$$\frac{dW_{2^j}(t)}{dt} \quad \text{sendo que} \quad W_{2^j}(t) = f(t) * \psi_{2^j}(t) \quad (4.1)$$

onde:

$W_{2^j}(t)$ Transformada do sinal de ECG na escala 2^j

$f(t)$ Sinal de ECG registrado

$\psi_{2^j}(t)$ Função Wavelet utilizada na escala 2^j

4.2.2 Classificação dos *Modulus Maxima* e Remoção de Ruído

Após a detecção dos pontos locais de módulo máximo (MM) nas diferentes escalas da transformada wavelet, foi necessário distinguir quais aqueles que eram oriundos do sinal a ser analisado e quais eram devidos ao ruído presente no processo de coleta. Isto foi feito estudando-se a propagação de cada MM ao longo das diferentes escalas, com todos os MM referentes a uma dada singularidade (ou descontinuidade) do sinal sendo interligados em uma **linha de módulos máximos** (do inglês *modulus maxima line* - *MML*). Nesta etapa de processamento, duas abordagens foram implementadas: **ponderação** e **coeficientes de Lipschitz**.

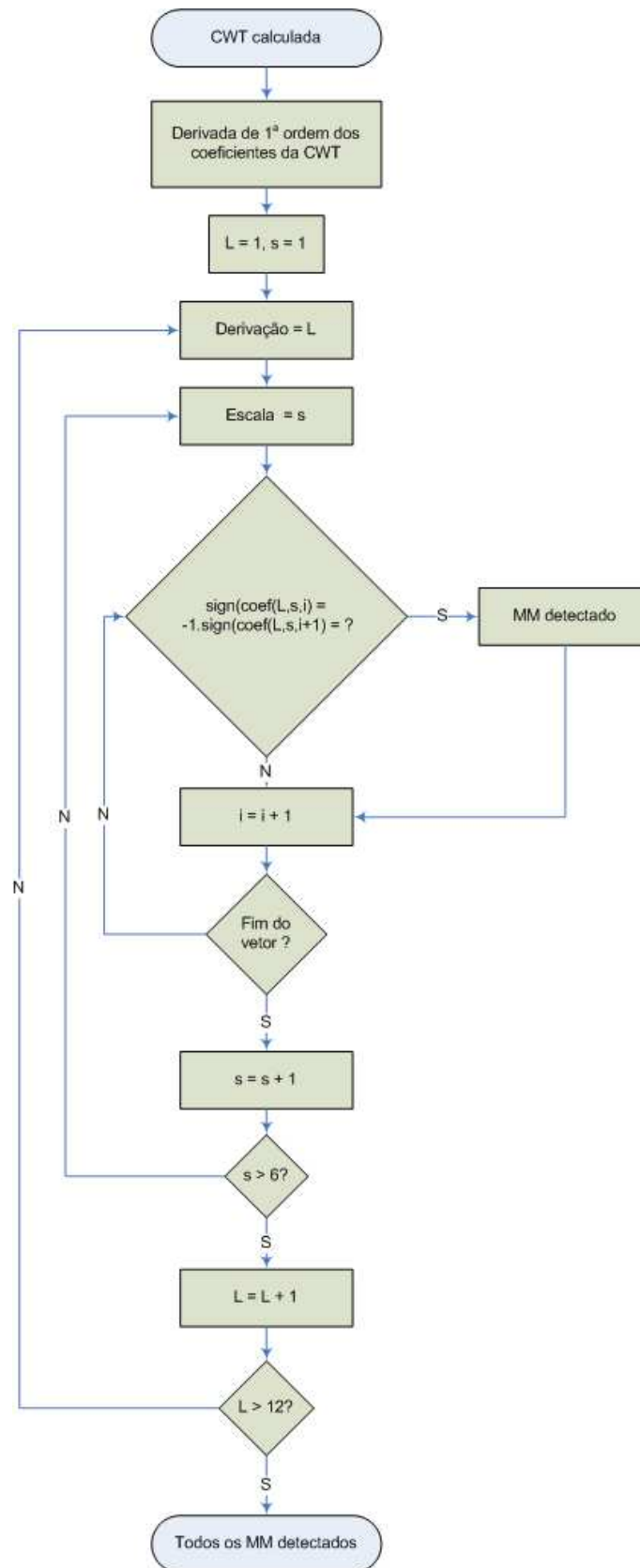


Figura 4.3: Fluxograma descritivo da obtenção dos pontos locais de módulo máximo da transformada wavelet.

PONDERAÇÃO POR JANELAMENTO. Assumindo que o sinal de ECG não possui descontinuidades com comportamento oscilatório (uma restrição compatível com a realidade), a teoria de wavelets mostra que neste caso todos os MM de uma dada linha de módulos máximos se encontram dentro do cone de influência desta singularidade (MALLAT, 1999). A procura pelos MM em um determinado trecho da escala pode ser restringida então a essa região, selecionada por uma janela.

A partir da posição de um dado MM na escala 2^6 , centralizou-se a janela na escala 2^5 do tamanho apropriado ao cone de influência nesta escala. Dentre todos os MM abrangidos na janela, selecionou-se aquele que possuía a maior amplitude após a multiplicação pela função da janela. Esta seqüência é feita recursivamente, nas escalas $2^4 \rightarrow 2^1$, até a obtenção da linha de módulos máximos. Somente então se passou ao MM seguinte na escala 2^6 . Quando todos os MM desta escala estavam processados prosseguiu-se à escala anterior, excluindo os MM utilizados nas MML já criadas. A criação das MML se encerrou após o processamento de todos os MM na escala 2^2 .

A escolha da função utilizada como janela foi crítica. Dentro das hipóteses assumidas para o uso desta estratégia de criação das MML, a proximidade entre um dado MM e aquele ao qual se está estudando a propagação é importante, mas considerações sobre a amplitude dos MM também devem ser feitas. Foram utilizadas duas janelas ao longo deste trabalho: uma Gaussiana (4.2) e uma de decaimento exponencial (4.3). Ambas são simétricas, com comprimento de $N+1$ amostras – onde N é o suporte do cone de influência em uma dada escala s – e amplitude máxima unitária em $\frac{N}{2} + 1$.

$$G_s = e^{-\frac{(x-c)^2}{2\sigma^2}} \quad (4.2)$$

onde:

$$\begin{array}{ll} G_s(x, c, \sigma) & \text{Janela Gaussiana de variância } \sigma^2 \text{ centrada em } c, \text{ com } x \in [0, N] \\ \sigma & \text{Desvio-padrão médio, proporcional à escala } s, \text{ de valor empírico } \frac{5s}{2^3} \\ c & \text{Centro da janela, proporcional à escala } s, \text{ localizado na amostra } \frac{N}{2} + 1 \end{array}$$

$$G_s = \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{x - (\frac{N}{2})}} & \text{se } x \neq \frac{N}{2} \\ 1 & \text{se } x = \frac{N}{2} \end{cases} \quad (4.3)$$

onde:

$G_s(x)$ é a janela com decaimento exponencial, centrada em $\frac{N}{2}$, com $x \in [0, N]$

Restringir o tamanho das janelas utilizadas ao cone de influência dos MM em cada escala significou, computacionalmente, janelas proporcionalmente menores com o decréscimo da escala (Figura 4.4(f)). As janelas exponenciais resultaram em uma ponderação mais restritiva (por causa de seu decaimento mais rápido) nas escalas maiores e uma modulação mais branda nas escalas menores, quando comparadas com as respectivas Gaussianas (Figuras 4.4(a) \rightarrow 4.4(e)).

COEFICIENTES DE LIPSCHITZ. Nesta abordagem a criação das MML envolve menos etapas, contudo há um maior rigor na classificação das MML resultantes. O critério de propagação de um MM em uma escala s a uma escala $s-1$ é simplesmente a menor distância em módulo entre os MM disponíveis.

As singularidades dominadas por ruído são aquelas em que a amplitude dos módulos máximos aumenta, em média, à medida que a escala diminui – resultando em um α (coeficiente de Lipschitz) negativo. Entretanto, singularidades "abruptas" (do inglês *sharp*) também acarretam um α inferior a zero (HWANG; MALLAT, 1992).

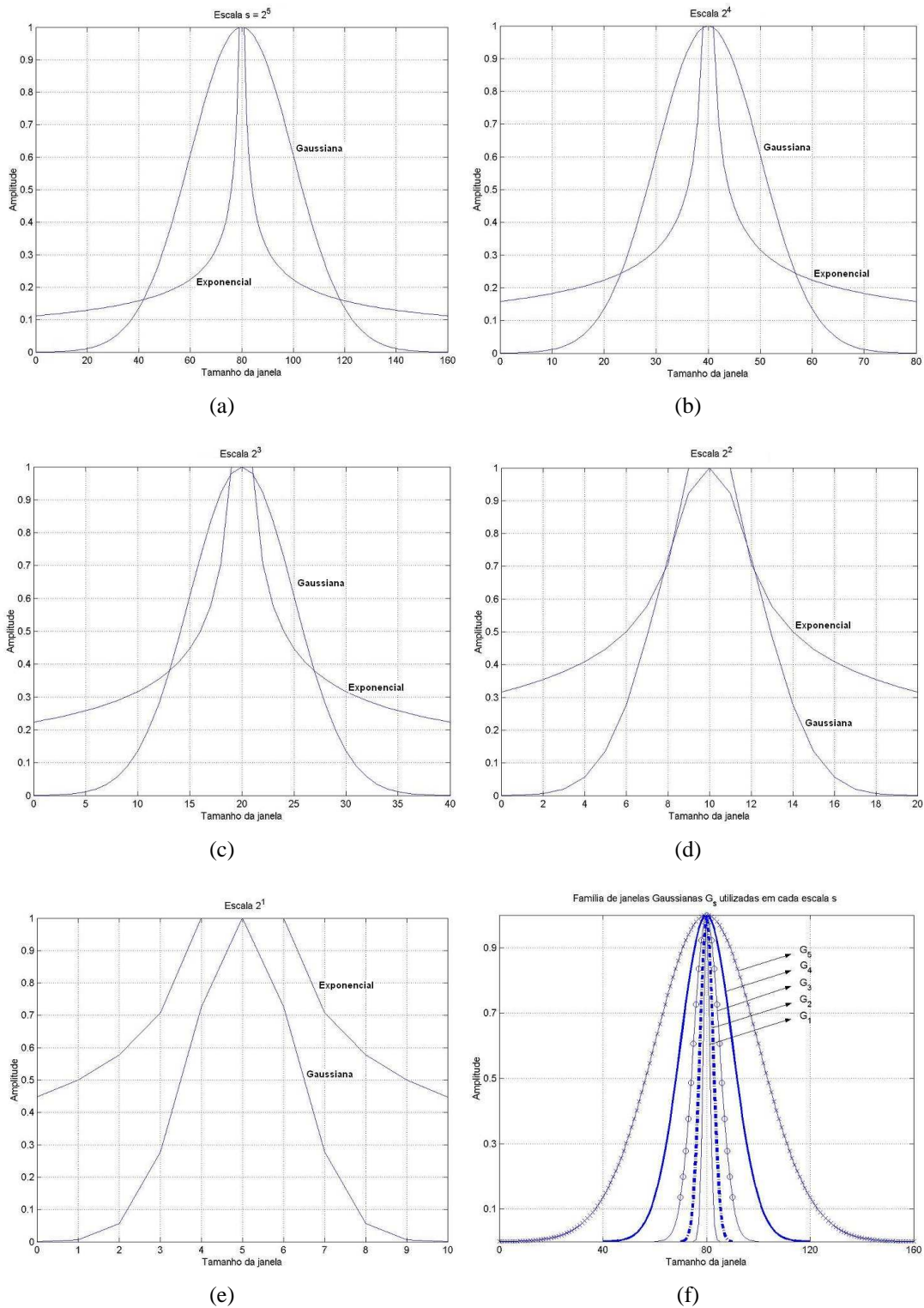


Figura 4.4: Ilustração dos dois tipos de janelas utilizadas na criação das MML por ponderação ao longo das diferentes escalas: (a) Escala 2^5 . (b) Escala 2^4 . (c) Escala 2^3 . (d) Escala 2^2 . (e) Escala 2^1 . (f) Representação da família de janelas Gaussianas utilizadas.

Um exemplo é a singularidade tipo impulso (Figura 4.5(a)). Esta possui um α negativo, calculado como a inclinação da linha desenhada no gráfico log-log (Figura 4.5(c)).

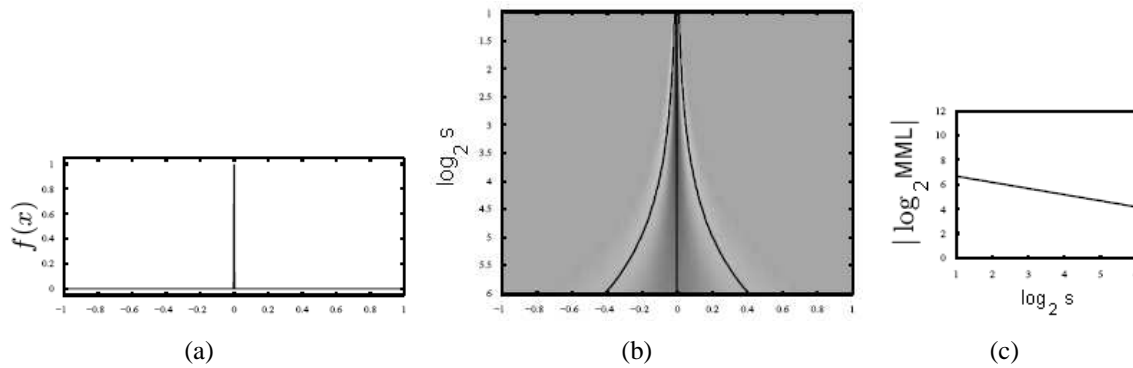


Figura 4.5: Representação de uma singularidade do tipo impulso e o comportamento da MML associada: (a) Gráfico da função (b) Representação dos coeficientes gerados pela transformada wavelet. Preto, cinza e branco correspondem respectivamente a coeficientes positivos, nulos e negativos. As linhas de módulo máximo associadas a singularidade são desenhadas em preto (c) Gráfico log-log do módulo da MML versus escala. Adaptado de Herrmann (2001)

Outras formas de onda ou singularidades geram diferentes composições de linhas de módulo máximo (MML). Ainda mais importante, acarretam diferentes padrões de inclinação no gráfico log-log do módulo da MML versus escala e conseqüentemente no α associado. Observe-se que uma descontinuidade do tipo degrau (Figura 4.6(a)) possui um gráfico log-log dos coeficientes versus escala bem distinto de uma descontinuidade tipo onda (Figura 4.7(a)). De fato, a primeira apresenta um perfil linear enquanto a segunda, não-linear (Figuras 4.6(c) e 4.7(c), respectivamente).

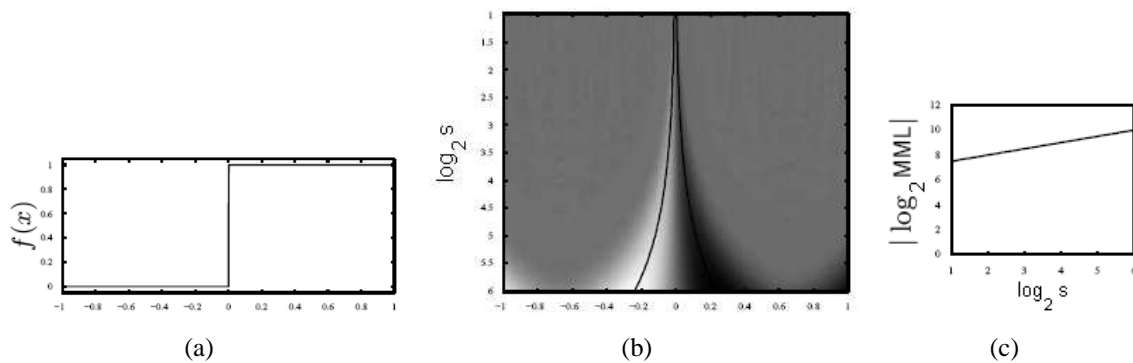


Figura 4.6: Representação de uma singularidade do tipo degrau e o comportamento da MML associada: (a) Gráfico da função (b) Representação dos coeficientes gerados pela transformada wavelet. Preto, cinza e branco correspondem respectivamente a coeficientes positivos, nulos e negativos. As linhas de módulo máximo associadas a singularidade são desenhadas em preto (c) Gráfico log-log do módulo da MML versus escala. Adaptado de Herrmann (2001)

Em se tratando de gráficos log-log do módulo da MML versus escala cujo comportamento seja não-linear, a singularidade apresenta dois α associados, uma medida da regularidade logo anterior à descontinuidade em questão e uma medida da regularidade logo posterior. Tais coeficientes de Lipschitz seriam calculados a partir da inclinação das duas retas traçadas nos pontos de tangente máxima (também desenhadas na Figura 4.7(c)). Neste caso é possível que o α anterior à singularidade seja negativo enquanto o α posterior, positivo.

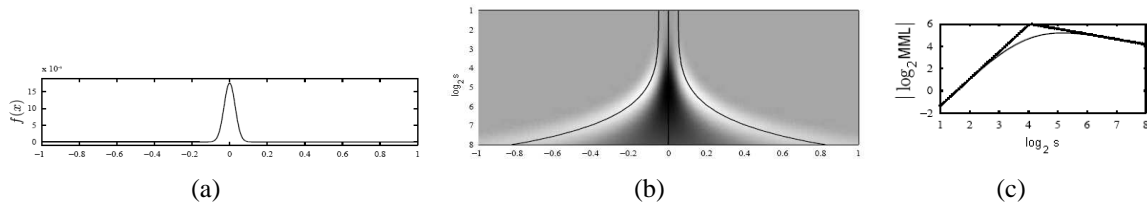


Figura 4.7: Representação de uma singularidade do tipo onda e o comportamento da MML associada: (a) Gráfico da função (b) Representação dos coeficientes gerados pela transformada wavelet. Preto, cinza e branco correspondem respectivamente a coeficientes positivos, nulos e negativos. As linhas de módulo máximo associadas a singularidade são desenhadas em preto (c) Gráfico log-log do módulo da MML versus escala. Adaptado de Herrmann (2001)

Face ao exposto anteriormente, o critério de exclusão das MML consideradas dominadas por ruído, não poderia ser simplesmente um coeficiente de Lipschitz de valor negativo. Optou-se então por dividir as MML entre aquelas com um perfil linear ou não-linear no seu gráfico log-log e excluir todas as lineares com α negativo, sem considerações sobre um limiar para a diferenciação de qual seria dominada por ruído branco ou qual seria uma singularidade abrupta.

Em outras palavras, foram considerados elementos espúrios do sinal o ruído branco e qualquer singularidade demasiado abrupta para ser considerada parte da informação do sinal eletrocardiográfico (*e.g.*, um desvio na linha de base causado por movimentação do paciente no leito).

4.2.3 Detecção do complexo QRS

O primeiro passo para a detecção dos picos do complexo QRS foi a distinção dos coeficientes da transformada wavelet a eles relacionados.

IMPLEMENTAÇÃO INICIAL. Baseado na propriedade de que as waveletes são filtros passa-faixa sintonizáveis com largura de banda relativa (Q) constante (vide item 3.3.1), os coeficientes relacionados ao complexo QRS teriam seu valor máximo na escala 2^4 , visto ser essa escala aquela cuja frequência central é a mais próxima da banda de potência espectral máxima do QRS (conforme Tabela 4.2 e Figura 4.2).

Aqueles máximos locais cujos valores, em módulo, nesta escala extrapolaram um certo limiar foram considerados associados ao QRS. Tais limiares foram ajustados empiricamente como sendo 45% dos valores máximo e mínimo dos MM nos primeiros 15 segundos de arquivo (aproximadamente 15-20 batimentos completos). A posição dos picos das ondas R e S foram definidas pelos pontos de cruzamento por zero (do inglês *zero-crossing*) entre os MM selecionados.

Este procedimento se provou útil na análise de dados nos quais não havia grandes artefatos de ruído, especialmente artefatos devido a movimentação do paciente. Foi usado com sucesso na análise dos dados provenientes do exercício físico na esteira e do teste de estresse insulínico. Adaptações foram feitas, contudo, para a análise dos sinais de Holter.

SEGUNDA IMPLEMENTAÇÃO. O uso dos coeficientes de Lipschitz na classificação das MML serviu de ponto de partida para o segundo algoritmo implementado para a detecção do complexo QRS. É sabido que este trecho do ECG pode assumir múltiplas topologias, com seu valor de amplitude (em módulo) máximo em diferentes ondas (geralmente R ou S) ou com a supressão de uma ou mais ondas do complexo. Independentemente destes fatores, contudo, o QRS ainda é – em termos de processamento – uma singularidade do tipo onda, com um gráfico log-log dos coeficientes versus escala de perfil parabólico conforme explicado no item anterior.

Este fato foi utilizado como restrição no conjunto das MML obtidas. Apenas dentre aquelas com gráfico de perfil parabólico foi selecionado o limiar de amplitude para detecção dos coeficientes associados ao complexo QRS na escala 2^4 . Da mesma forma que o procedimento anterior, os picos do complexo QRS foram encontrados nos cruzamentos por zero entre os MM selecionados da transformada wavelet, conforme fluxograma (Figura 4.8).

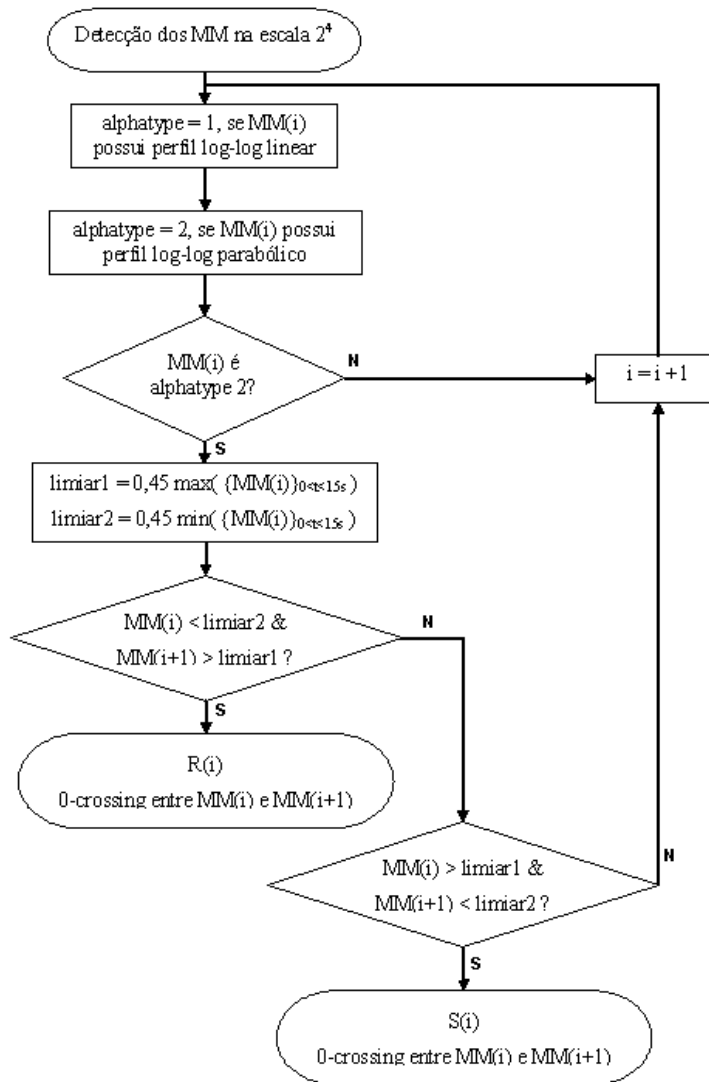


Figura 4.8: Fluxograma do algoritmo de detecção do complexo QRS (2ª implementação).

4.2.4 Caracterização da Onda T e Repolarização Ventricular

A segmentação temporal da repolarização ventricular consiste na divisão do intervalo ST em seus subcomponentes, notadamente o segmento ST e a onda T em suas partes anterior e posterior (Figura 4.9). Esta seção trata dos algoritmos para a caracterização temporal destes componentes.

VALOR DE PICO DA ONDA T. O valor de pico da onda T (T_a – do inglês T_{apex}) foi detectado em abordagem semelhante aos picos das ondas constituintes do complexo QRS. Executou-se uma varredura na escala 2^6 , cuja banda espectral³ é a mais semelhante à banda

³vide Figura 4.2 e Tabela 4.2.

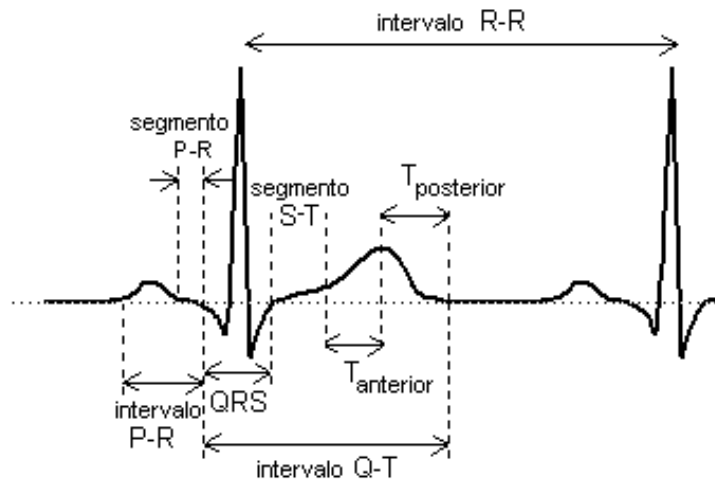


Figura 4.9: Ilustração dos principais intervalos registrados no eletrocardiograma.

de potência espectral máxima da onda T (centrada em 3 Hz). Detectou-se, a seguir, todos os máximos (em módulo) locais da transformada wavelet entre dois complexos QRS adjacentes, mas não relacionados a nenhum destes complexos.

O instante do T_a foi definido no cruzamento por zero entre o maior módulo máximo (MM) do segmento e o seu adjacente de maior amplitude. Tal procedimento se resume no fluxograma a seguir (Figura 4.10).

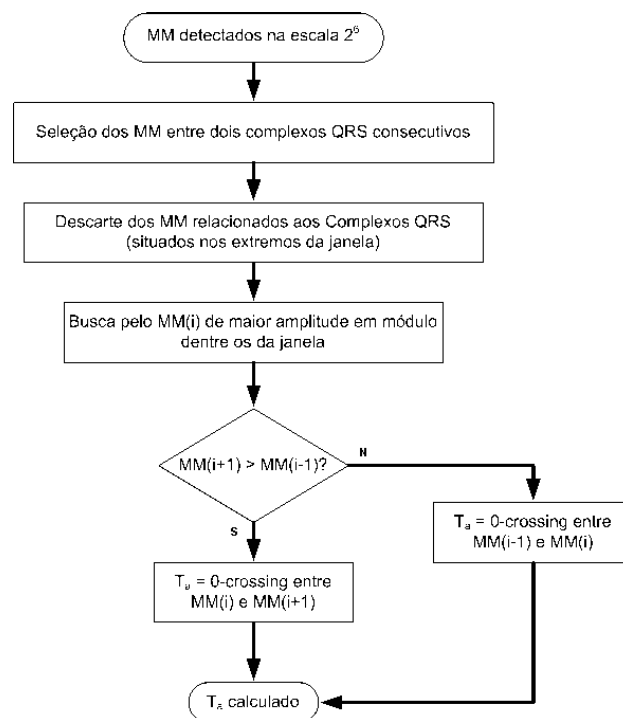


Figura 4.10: Fluxograma do algoritmo para a detecção de T_a (posição do pico da onda T).

LIMITES DA ONDA T. Para a definição dos limites inicial\final da onda T foi necessário se ater, respectivamente, às características do surgimento\decaimento desta onda. Ambas as fases anterior e posterior da onda não possuíam comportamento uniforme, sendo essa variação retratada nos coeficientes da transformada wavelet na escala 2^5 – centrada em 6 Hz (Tabela 4.2).

Nesta escala os MM locais dos coeficientes equivalem aos máximos e mínimos locais da derivada de 1ª do sinal de ECG cujos conteúdos espectrais se encontram na faixa de frequência da onda T (até aproximadamente 10 Hz – Figura 4.2). O fim da onda T é, então, definido como uma combinação linear dos instantes das duas primeiras variações no decaimento do sinal de ECG após T_a . Em outras palavras, o fim da onda T é calculado como uma média ponderada dos instantes de tempo nos quais foram registrados os dois primeiros MM após o instante T_a . Os pesos foram determinados empiricamente como 0,65 para o primeiro MM e 0,35 para o segundo.

Raciocínio semelhante foi utilizado para a determinação do instante inicial da onda T, ou seja, a separação do segmento ST e da onda T adjacente. Os mesmos pesos foram utilizados na ponderação: 0,65 para o último MM antes de T_a e 0,35 para o anterior a este (Figura 4.11).

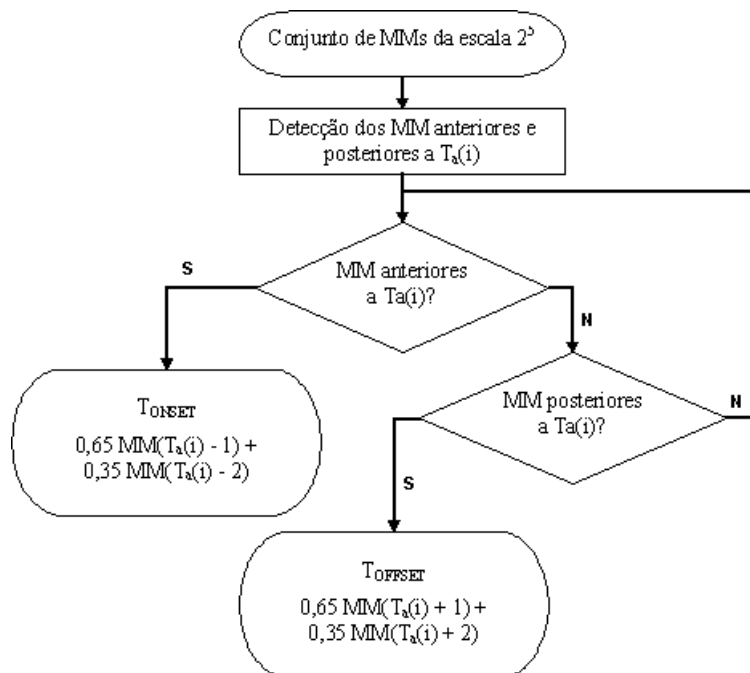


Figura 4.11: Fluxograma do procedimento de detecção dos limites da onda T.

PONTO J – INÍCIO DO INTERVALO ST. A escala utilizada para a detecção do início do intervalo ST foi 2^3 . A determinação do ponto J, entretanto, envolveu dificuldades não previstas inicialmente. O ponto J – visto como uma nítida deflexão no traçado do ECG, marcando o final do complexo QRS e o começo do intervalo ST – não é sempre claramente visível. São comumente relatadas transições graduais do final do QRS para a onda T (presente em frequências cardíacas mais elevadas, intervalos ST com inclinação e outras situações clínicas). Nestes casos geralmente é considerado o procedimento padrão a configuração do ponto J como o retorno à linha de base após o complexo QRS.

Visando evitar este procedimento de medição do "retorno à linha de base", foi estudado um modo mais completo de tentar caracterizar o ponto J via wavelets. Desta abordagem resultaram os seguintes critérios:

- **Ponto J visualmente nítido.** Neste caso foi observado a concomitante troca de sinal entre os coeficientes da transformada wavelet antes e após o sinal. Em outras palavras, um ponto J visualmente nítido foi acompanhado por um cruzamento por zero nos coeficientes da transformada (dadas as condições do tipo de wavelet, escala e frequência de amostragem utilizadas nesta implementação).
- **Ponto J indistinto visualmente.** Não ocorreu a troca de sinal mas houve uma aproximação do módulo dos coeficientes a zero. Este instante de tempo no qual o módulo dos coeficientes na escala 2^3 foi mínimo localmente se mostrou distinto do instante inicial da onda T, o que motivou a utilização deste na designação do ponto J (Figura 4.12). Este critério permitiu a utilização de uma característica intrínseca do sinal de ECG como delimitador do início do intervalo ST e não o instante arbitrário de retorno à linha de base.

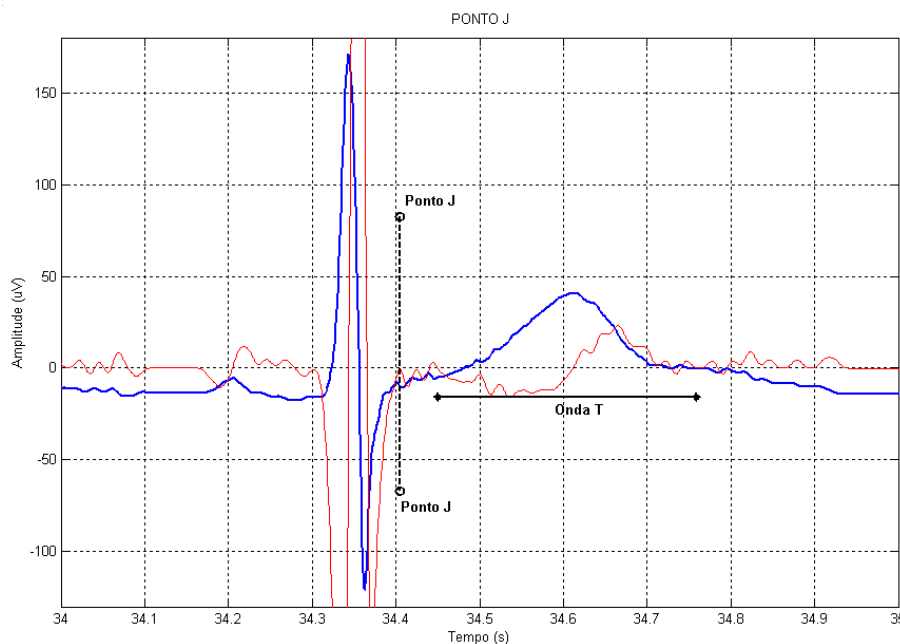


Figura 4.12: Ilustração de batimentos de ECG (traço largo, azul) juntamente com o respectivo traçado dos coeficientes da transformada wavelet na escala 2^3 (traço fino, em vermelho). A posição do ponto J encontra-se marcada pela linha tracejada vertical, enquanto a linha horizontal determina a extensão da respectiva onda T.

CÁLCULO DAS MEDIDAS MORFOLÓGICAS. A linha de base (ou isoeétrica) em um dado batimento era obtida da média das amplitudes registradas em um segmento de 20ms situado entre as ondas P e Q. De posse desse dado, as amplitudes de pico do complexo QRS e da onda T foram medidas com referência à linha de base para o cálculo da razão QRS/T .

Medidas de simetria foram calculadas de forma a ressaltar dois aspectos clinicamente importantes da repolarização ventricular:

- **Simetria da onda T (TSim)** – compara a proporção entre os tempos de subida (TS) e descida (TD) da onda T;
- **Simetria de Repolarização (RepSim)** – envolve a relação entre os tempos das fases de repolarização inicial e repolarização tardia.

A criação de duas medidas distintas (ainda que bastante similares) de simetria foi baseada no fato de que estes parâmetros poderiam explicitar dados clinicamente relevantes. O tempo de descida (TD) da onda T é relacionado à fase tardia da repolarização do miocárdio, sendo a contrapartida clínica da dispersão transmural da repolarização (VIITASALO et al., 2002).

Como exemplo da relevância clínica do detalhamento das alterações neste trecho do ECG, as várias manifestações da Síndrome do QT Longo (LQTS – *Long QT Syndrome*). Clinicamente, estas se diferenciam de acordo com o tipo de prolongamento do intervalo QT apresentado (Tabela 4.3). É de se esperar que tais medidas de simetria possam auxiliar no registro quantitativo de tais tipos de alterações.

Tabela 4.3: Diferenças básicas entre as diferentes manifestações da Síndrome do QT Longo (GIMA; RUDY, 2002; VIITASALO et al., 2002; ZHANG et al., 2000).

Manifestação	Prolongamento do intervalo QT	
	Comprimento da onda T	Prolongamento do segmento ST
LQTS1	X	✓
LQTS2	✓	✓
LQTS3	✓	X

As áreas sob o traçado de ECG durante a repolarização ventricular também foram calculadas, particionadas nos trechos sob o segmento ST, e as partes anterior e posterior da onda T. A linha de base foi utilizada como referência para a medição da amplitude durante a integração dos valores de tensão medidos ao longo dos trechos selecionados. A fim de que áreas negativas e positivas em um mesmo trecho não se anulassem, a integração foi feita em módulo. Para permitir a comparação entre diferentes batimentos e\ou indivíduos, as áreas foram normalizadas pela área total medida no intervalo ST.

4.3 Caracterização da Hipoglicemia via ECG

Primeiramente, são demonstrados brevemente os resultados da aplicação do algoritmo desenvolvido a um ECG simulado computacionalmente (Seção 5.1). Em seguida, os resultados obtidos na análise de eletrocardiogramas coletados experimentalmente durante sessões de exercício físico na esteira (Seção 5.2). Esta etapa é importante pois o exercício físico acarreta uma resposta adrenérgica de magnitude semelhante à encontrada na resposta contrarregulatória à hipoglicemia (DARBAR et al., 1996). A análise destes dados permite, então, o teste da capacidade do algoritmo desenvolvido em rastrear alterações na repolarização ventricular

induzidas sem a injeção de quaisquer hormônios ou medicamentos, com mínimo risco ao voluntário.

Apesar do extenso registro eletrocardiográfico em arquivos de Holter, as medidas de glicemia obtidas na faixa de hiperglicemia e/ou no limite superior da normoglicemia foram esparsas o suficiente para impedir o acompanhamento das alterações na repolarização ventricular continuamente ao longo de toda a faixa glicêmica. Foram então criados intervalos bem caracterizados clinicamente para o estudo, distinguindo hipoglicemia de uma condição normal (normoglicemia ou euglicemia):

Hipoglicemia [1,9 mmol/L (34,2 mg/dL) – 2,63 mmol/L (47,34 mg/dL)];

Normoglicemia [3,52 mmol/L (63,36 mg/dL) – 8,75 mmol/L (157,5 mg/dL)].

Uma vez definidos os intervalos de glicemia, foram processados os sinais conforme descrito ao longo da metodologia. Foram calculados os seguintes parâmetros:

- **Medidas de Ritmo Cardíaco**, como o intervalo RR e a frequência cardíaca instantânea;
- **Intervalos QT, ST**, tempo de subida da onda T (TS), tempo de descida (TD) e duração total da onda T (T_{Total}), todos também devidamente corrigidos em relação à frequência cardíaca;
- **Segmentos ST** (\overline{ST}) e Repolarização Inicial (RI – a soma do segmento ST e TS)
- **Medidas de Simetria** da onda T (TSim) e da repolarização ventricular como um todo (RepSim), conforme definidas no item 4.2.4;
- **Áreas Sob a Curva do Eletrocardiograma**, separadas nos trechos do segmento Area(ST), Area(TS) e Area(TD) e normalizadas pela área total;
- **Amplitudes de Pico** das ondas relevantes (*e.g.* R e T) a relação QRS/T, entre os valores de pico do complexo QRS e da onda T (T_a).

Com tal conjunto de descritores ficou claro a existência de redundância, bem como a necessidade de se descartar aquelas variáveis que não acrescentassem novas informações ao sistema. Para tanto, foi feita uma Análise Fatorial (do inglês *Factor Analysis*).

A Análise Fatorial visa identificar variáveis originalmente latentes (os "fatores" que dão nome à análise) que expliquem o padrão de correlações entre as variáveis de um dado conjunto. Dentre os vários métodos de Análise Fatorial conhecidos (*e.g.*, componentes principais, mínimos quadrados, máxima semelhança, ...), optou-se pela Análise de Componentes Principais (*Principal Component Analysis*).

A Análise de Componentes Principais inicialmente calcula uma combinação linear das variáveis existentes (um componente) que englobe o máximo da variação encontrada nas variáveis originais. Em seguida, calcula outros componentes, sempre tentando englobar o máximo da variação restante em componentes não-correlacionados entre si, até que o número de componentes seja igual ao número de variáveis originais. Como critério de corte, estabeleceu-se que a perda de informação com as componentes rejeitadas deveria ser de 5 % no máximo. Em outras palavras, 95 % da variância encontrada no sinal de ECG deve estar representada nos componentes selecionados.

4.3.1 Análise de Discriminantes

A caracterização do ECG durante hipoglicemia prosseguiu com o conjunto otimizado de descritores, obtido na Análise Fatorial, sendo usado em uma Análise Linear de Discriminantes (*Linear Discriminant Analysis*). Este tipo de análise é indicado em situações onde se procura um modelo preditivo de classificação baseado nas características observadas em cada amostra (batimento cardíaco).

Como resultado da análise, uma função discriminante composta pelas combinações lineares entre as variáveis que geram a melhor discriminação possível entre os grupos (no âmbito desta tese, 2 grupos: hipoglicemia e normoglicemia). Para isso, são usados casos (neste trabalho, batimentos cardíacos) cuja classificação é conhecida. A função discriminante formulada é, então, usada para classificar novos batimentos entre os grupos.

As amostras devem ser independentes entre si, mutuamente exclusivas (nenhum batimento pertence a mais de uma categoria) e coletivamente exaustivas (todos os batimentos pertencem a uma das categorias).

Os dados foram, então, divididos em dois grupos separados aleatoriamente: 70 % dos batimentos foram usados na criação das funções discriminantes e 30 %, no teste das funções criadas. A confiabilidade das funções discriminantes foi aferida por validação cruzada, na qual foi testado se haveria o risco de um batimento ser classificado como positivo também em uma outra categoria além da sua.

Um dos parâmetros mais importantes no bom desempenho de uma análise de discriminantes é a probabilidade inicial de um evento ser classificado em alguma das categorias. Para avaliar este efeito foram testadas probabilidades iguais e proporcionais ao tamanho de cada grupo de dados (Tabela 4.4). Os resultados obtidos se encontram no item 5.4.

Tabela 4.4: Proporção de batimentos utilizados na criação das funções discriminantes e\ou no teste de validação das mesmas.

Estado Clínico	Probabilidades Iniciais		Batimentos Utilizados	
	Iguais	Proporcionais	Criação	Teste
Hipoglicemia	0,500	0,359	3974	1683
Normoglicemia	0,500	0,641	7110	3088

Para avaliar a variabilidade interindividual na distinção dos diferentes intervalos glicêmicos, também foram criados grupos nestas proporções (70% dos batimentos na criação das funções discriminantes e 30%, no teste de validação das funções criadas) para a análise de discriminantes efetuada em cada indivíduo separadamente (Tabela 4.5).

4.3.2 Métodos Estatísticos

Os indicadores para a comparação de desempenho dos diferentes conjuntos de descritores e sua robustez à variabilidade interindividual são extraídos da epidemiologia (SANTOS, 2001) e definidos a seguir: Sensibilidade (Equação 4.4), Especificidade (Equação 4.5), Valor Preditivo Positivo (VPP – Equação 4.6), Valor Preditivo Negativo (VPN – Equação 4.7),

Tabela 4.5: Proporção de batimentos utilizados na criação das funções discriminantes e/ou no teste de validação das mesmas por indivíduo do estudo.

Indivíduos		Batimentos Utilizados	
		Criação	Teste
A	Hipoglicemia	341	141
	Normoglicemia	1467	630
B	Hipoglicemia	1859	787
	Normoglicemia	1560	678
C	Hipoglicemia	936	397
	Normoglicemia	1343	599
D	Hipoglicemia	838	358
	Normoglicemia	2740	1181

Razão de Probabilidades ou *Odds* (Equação 4.8).

$$Sensibilidade(\%) = \frac{VP}{VP + FN} \times 100 \quad (4.4)$$

$$Especificidade(\%) = \frac{VN}{VN + FP} \times 100 \quad (4.5)$$

$$VPP(\%) = \frac{VP}{VP + FP} \times 100 \quad (4.6)$$

$$VPN(\%) = \frac{VN}{VN + FP} \times 100 \quad (4.7)$$

$$\text{Razão de probabilidades} = \frac{Sensibilidade}{(1 - Especificidade)} \quad (4.8)$$

onde:

- VP Verdadeiros-Positivos;
- FP Falsos-Positivos
- VN Verdadeiros-Negativos
- FN Falsos-Negativos
- VPP Valor Preditivo Positivo
- VPN Valor Preditivo Negativo

Sensibilidade e Especificidade são medidas da acuidade de um modelo ou teste de diagnóstico. Representam no âmbito deste estudo uma relação de compromisso entre a maior capacidade de detectar corretamente batimentos registrados em hipoglicemia às custas de

um maior número de batimentos coletados em normoglicemia falsamente classificados.

Os Valores Preditivos Positivo e Negativo avaliam qual é a probabilidade concreta de determinado batimento ser realmente classificado como hipoglicêmico ou normoglicêmico, respectivamente. A razão de probabilidade, por sua vez, expressa quantas vezes é mais provável encontrar um determinado resultado em um batimento registrado em estado hipoglicêmico do que em um batimento coletado durante normoglicemia.

Para aferir quão significativamente determinado parâmetro (*e.g.*, QTc, TS, RepSim...) diferencia os estados de hipoglicemia e normoglicemia utilizou-se o teste t-Student para amostras independentes. Uma vez que era necessário distinguir entre apenas duas categorias (hipoglicemia e normoglicemia), metodologias como ANOVA não foram necessárias.

O teste t-Student assume que os diferentes grupos tenham variâncias iguais, caso contrário certas modificações devem ser feitas no cálculo. O teste de Levene foi então aplicado para testar a igualdade das variâncias entre as categorias em cada parâmetro calculado, sendo as modificações correspondentes ao teste t-Student feitas conforme necessário. Todos os procedimentos de análise estatística foram executados com o pacote SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*)

Capítulo 5

Resultados obtidos

Os dados obtidos (ECG e valores glicêmicos) para o emprego da metodologia desenvolvida nesta tese são provenientes de três situações clínicas distintas: durante o exercício físico em esteira ergométrica, durante o teste de estresse insulínico e o durante grampeamento de glicose.

Este capítulo de resultados encontra-se dividido em 5 seções, as quais pretendem demonstrar não apenas os resultados obtidos com os diferentes tipos de dados mas principalmente o progresso da metodologia rumo ao objetivo principal deste estudo, a caracterização da hipoglicemia pelo eletrocardiograma.

As duas primeiras seções deste capítulo, ao mesmo tempo que demonstram a viabilidade da teoria utilizada na metodologia, permitem estabelecer a rastreabilidade do algoritmo desenvolvido, uma vez que para a completa validação seriam necessários sinais de ECG registrados em condições de hipoglicemia já processados por outras metodologias ou anotados por especialistas. Entretanto, atualmente não há bases de sinais eletrocardiográficos que preencham tais requisitos.

5.1 Detecção dos Pontos-chave do ECG

A inexistência de bases de dados eletrocardiográficos com sinais registrados em condições de hipoglicemia, sejam esses dados anotados por especialistas ou não, inviabiliza aquele que seria o melhor procedimento de validação do algoritmo desenvolvido. Assim, a fim de avaliar a metodologia implementada foi utilizado um ECG simulado a partir do trabalho de McSharry et al. (2003), que permite o controle de vários parâmetros na gênese do eletrocardiograma – *e.g.*, frequência cardíaca (média e desvio padrão); posições dos picos das ondas PQRS; e razão LF/HF (para trabalhos em variabilidade de frequência cardíaca).

Deste modo, foi testado o algoritmo na detecção dos picos da onda R (Figura 5.1) e onda T (Figura 5.2). Foram representados o sinal de ECG simulado juntamente com a marcação do instante de tempo no qual ocorre o valor de pico originalmente fornecido pelo simulador. Para maior clareza, devido à sobreposição dos instantes temporal fornecidos pelo simulador com aquele calculado pela metodologia aqui implementada, optou-se por não marcar o instante calculado diretamente mas sim mostrar a qualidade do critério de detecção – o cruzamento por zero da transformada wavelet entre os MM apropriados e na escala apropriada a cada caso, conforme definido no capítulo de metodologia

A mesma representação foi feita para a detecção do pico de onda T (T_a) em um dos sinais registrados por Holter (Figura 5.3). Há a representação do sinal de ECG com a marcação de T_a e o desenho dos coeficientes da transformada wavelet na escala 2^6 , ilustrando o instante do critério de cruzamento por zero para a detecção do pico.

A Figura 5.4 mostra os extremos do intervalo QT em batimentos cardíacos registrados, bem como os limites da onda T que nele se insere conforme detectados pelo algoritmo implementado.

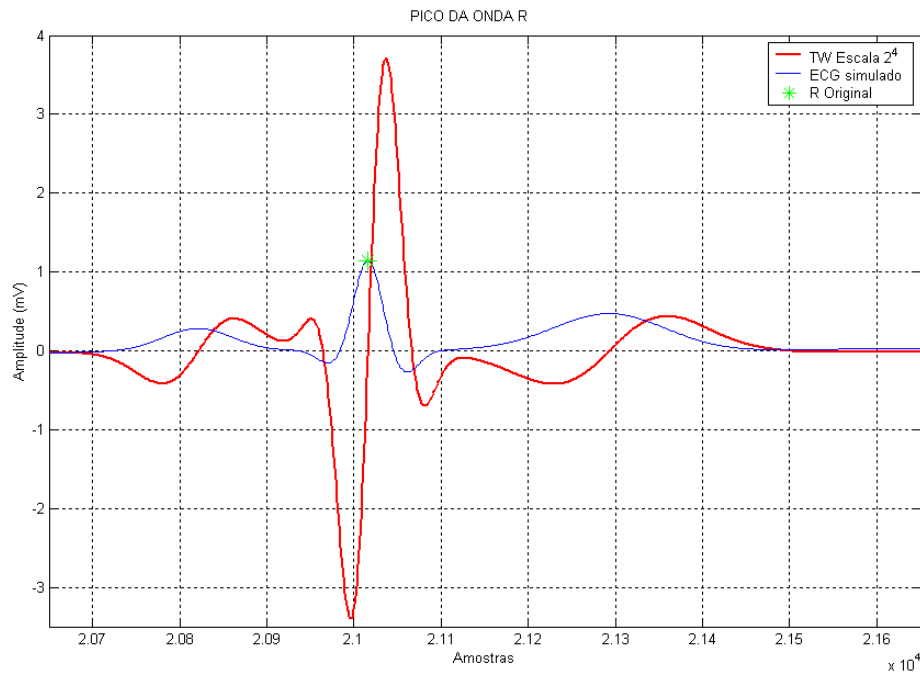


Figura 5.1: Ilustração de batimentos de ECG simulado (traço fino, azul) obtido a partir do simulador de McSharry et al. (2003) juntamente com o respectivo traçado dos coeficientes da transformada wavelet na escala 2^4 (traço fino, em verde). A posição original do pico da onda R encontra-se assinalada com o asterisco verde, coincidente com a passagem por zero da transformada wavelet.

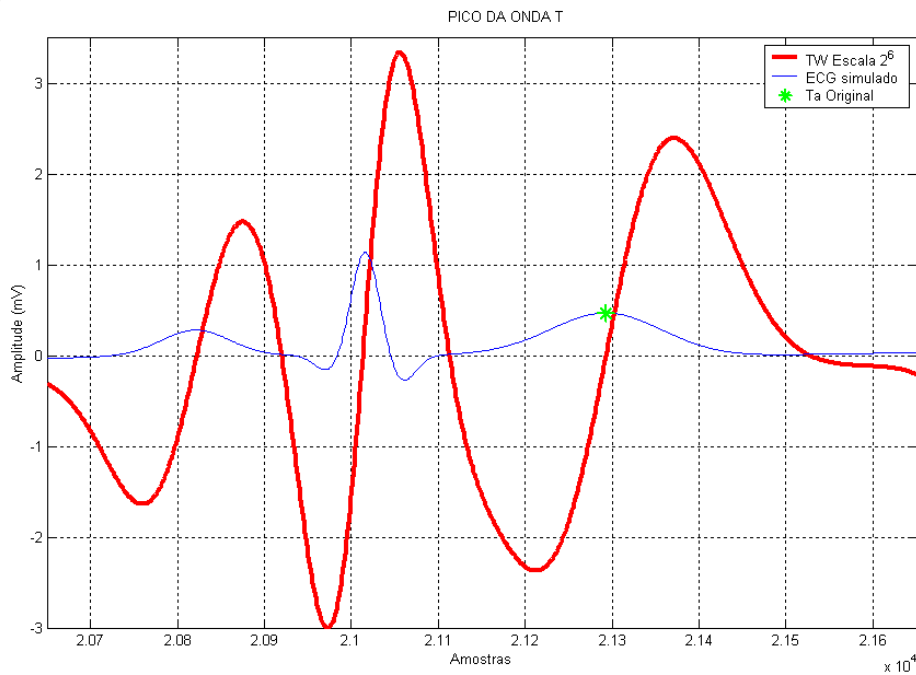


Figura 5.2: Ilustração de batimentos de ECG simulado (traço fino, azul) a partir de McSharry et al. (2003) juntamente com o respectivo traçado dos coeficientes da transformada wavelet na escala 2^6 (traço grosso, em vermelho). A posição original do T_a encontra-se assinalada com o asterisco verde, coincidente com a passagem por zero da transformada wavelet.

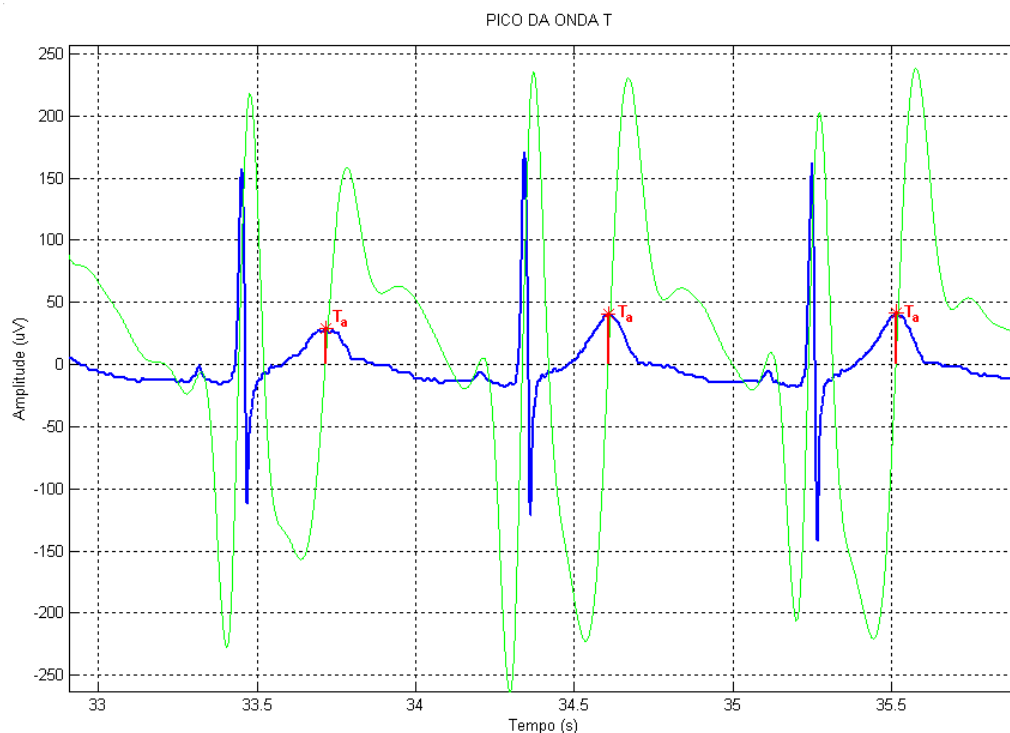


Figura 5.3: Ilustração de batimentos de ECG (traço largo, azul) juntamente com o respectivo traçado dos coeficientes da transformada wavelet na escala 2^6 (traço fino, em verde). A posição do T_a encontra-se marcada.

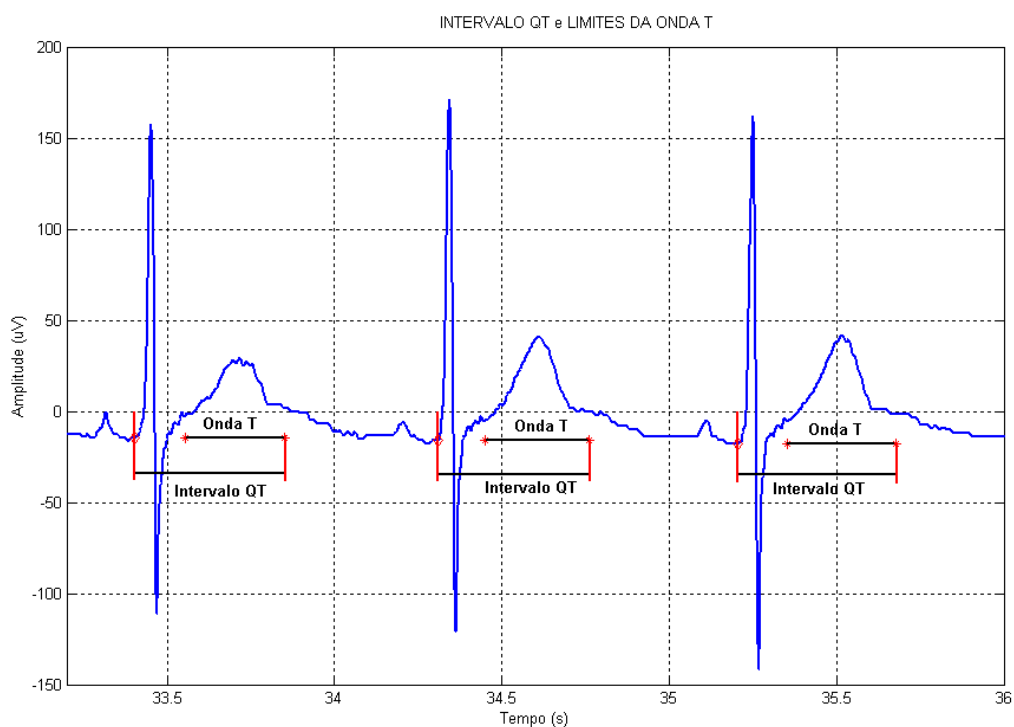


Figura 5.4: Ilustração de batimentos de ECG (traço largo, azul), juntamente com a marcação da extensão da onda T conforme detectada pelo algoritmo (linha horizontal com extremidades em asterisco) e delimitação do instante do início do intervalo QT.

5.2 Exercício Físico

O protocolo de coleta durante o exercício em esteira não visava o exercício em alta intensidade ou em regime máximo, de modo a registrar a variação máxima da frequência cardíaca em cada um dos indivíduos. Ao contrário, objetivava a obtenção de dados em uma faixa significativa de valores de frequência cardíaca sem extenuamento ou riscos à saúde dos voluntários – através de um regime de intensidade moderada ou ligeiramente alta na esteira.

Os arquivos coletados a diferentes frequências cardíacas em indivíduos saudáveis foram originalmente registrados a 500 Hz (vide protocolo de captação na seção 4.1.2, página 60), posteriormente interpolados a 1000 Hz no processamento inicial (para maiores informações, seção 4.2.1). A Tabela 5.1 descreve as diferentes frequências cardíacas registradas (2M, 26 e 60 anos, não-sedentários, sem complicações cardiovasculares conhecidas). Também especifica a que velocidade e inclinação da esteira estes valores foram obtidos.

Tabela 5.1: Diferentes frequências cardíacas obtidas durante a coleta dos sinais eletrocardiográficos em indivíduos saudáveis.

Indivíduo 01			Indivíduo 02		
FC ^a	Vel (km/h)	Grad (%) ^b	FC	Vel (km/h)	Grad (%)
62	0	0	68	0	0
84	3,54	2,5	84	2,90	0
96	3,54	7,0	98	4,34	1,5
108	4,50	8,0	110	4,67	7,0
120	4,50	12,0	124	4,67	7,0
102	3,54	7,0	104	3,54	1,6
84	0	0	84	0	0

^aFrequência Cardíaca

^bGradiente de inclinação da esteira

A seguir é apresentada uma série de gráficos retratando o comportamento de diferentes intervalos e/ou medidas do ECG antes, durante e depois do exercício físico: Segmento STc no indivíduo 01 (Figura 5.5); segmento STc no indivíduo 02 (Figura 5.6); intervalos QT e QTc em ambos os indivíduos (Figura 5.7). A comparação das figuras e permite distinguir visualmente o quanto o segmento STc se comportou dinamicamente de forma diferente do intervalo QTc ao qual ele está inserido (especialmente no indivíduo 01).

Ao longo de todos os gráficos desta seção, os instantes de repouso (inicial e final) são marcados com \triangle . Os instantes de exercício em intensidade crescente são marcados com \square e exercício em intensidade decrescente, com \diamond . Cores diferentes indicam parâmetros e/ou indivíduos diferentes. As setas indicam a dinâmica no tempo, desde o ponto de repouso inicial até o instante de repouso após o exercício físico.

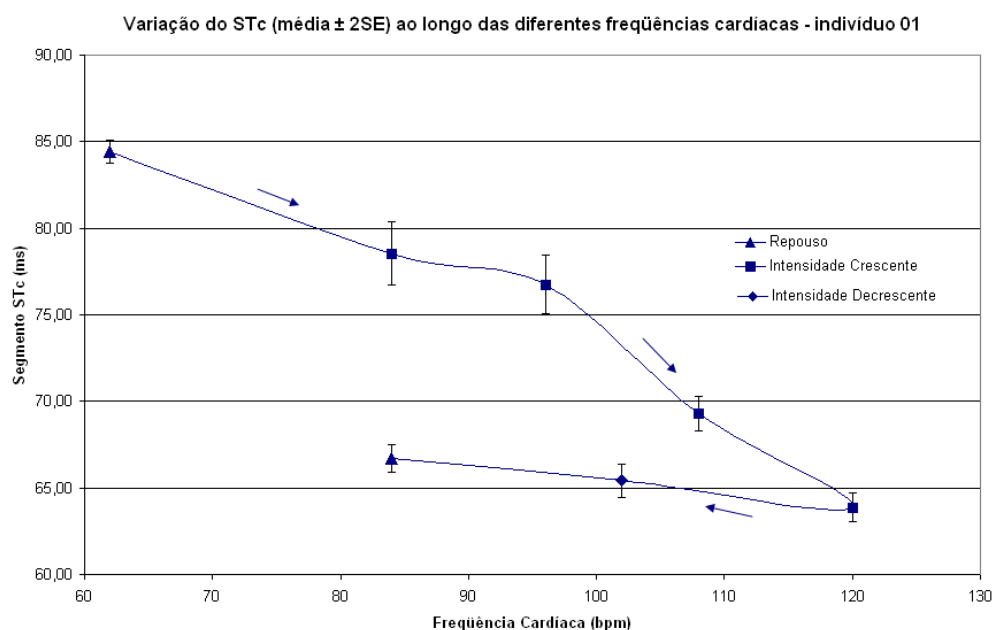


Figura 5.5: Variação do segmento STc ao longo das diferentes frequências cardíacas obtidas antes, durante e após o exercício (Indivíduo 01)

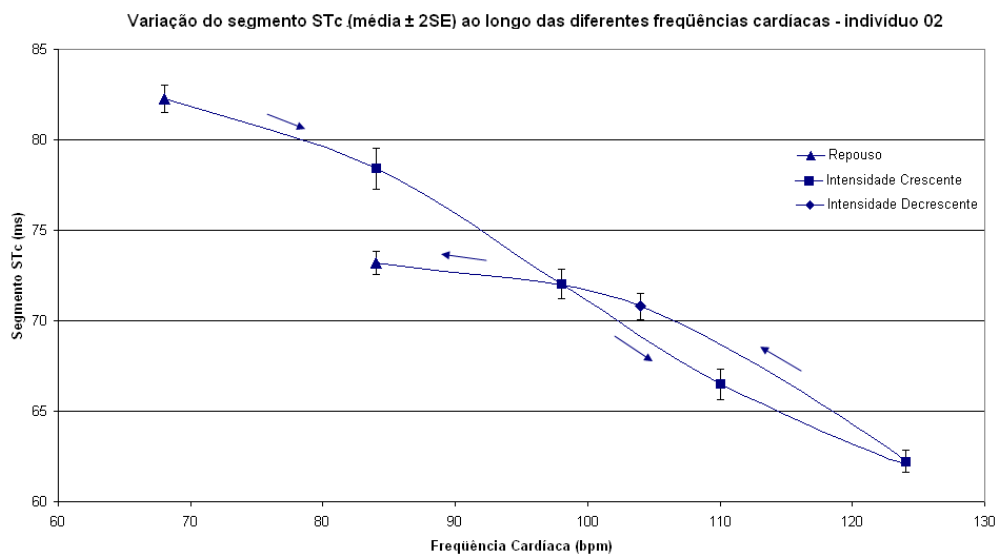


Figura 5.6: Variação do segmento STc ao longo das diferentes frequências cardíacas obtidas antes, durante e após o exercício (Indivíduo 02).

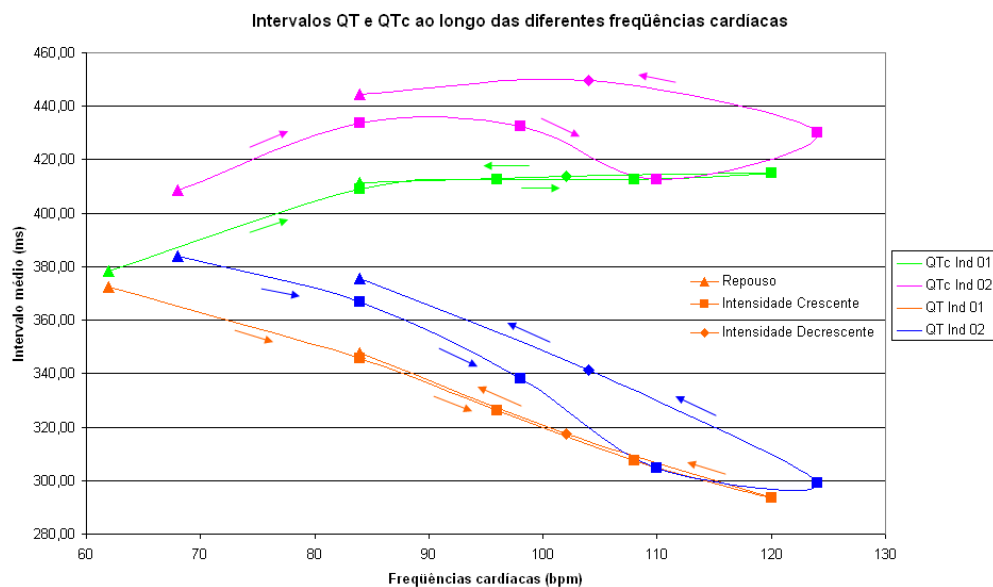


Figura 5.7: Comportamento dos intervalos QT e QTc ao longo das diferentes frequências cardíacas obtidas antes, durante e após o exercício.

Quando se desenham as variações no intervalo de repolarização inicial (segmento ST mais a parte anterior da onda T), observa-se que estas refletem em maior grau as alterações dos respectivos STc do que o comportamento do intervalo QTc ao qual elas se inserem (Figura 5.8).

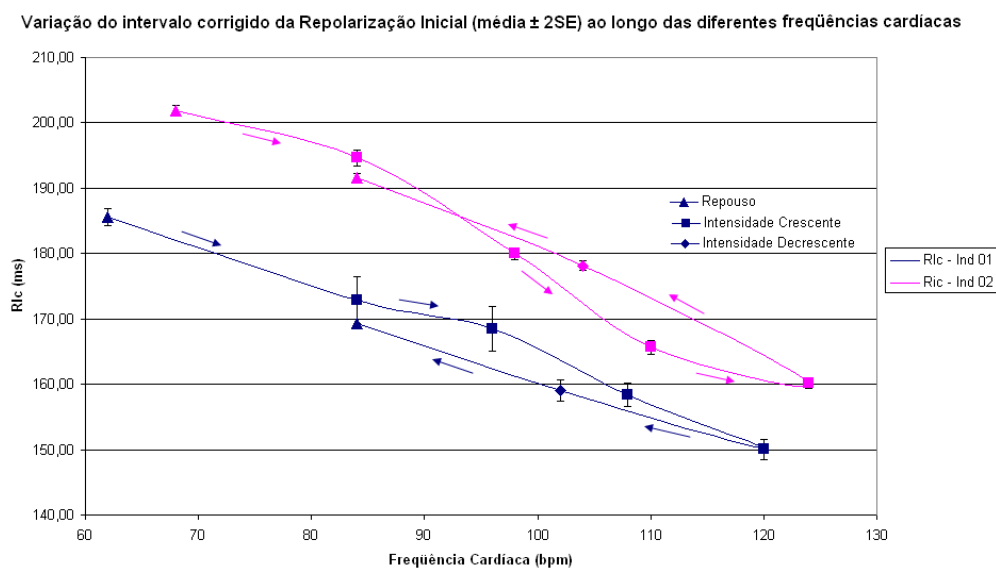


Figura 5.8: Comportamento dos intervalo de Repolarização Inicial (do inglês *early repolarisation*), corrigido pela forma de Bazett (RIc), ao longo das diferentes frequências cardíacas obtidas antes, durante e após o exercício físico.

Algumas medidas de análise morfológica da onda T foram inicialmente implementadas nesta fase do trabalho. A análise da razão QRS/T (Figura 5.9) permite acompanhar e quantificar as eventuais alterações na amplitude do valor de pico da onda T (ondas achatadas ou pontiagudas em relação ao seu estado original).

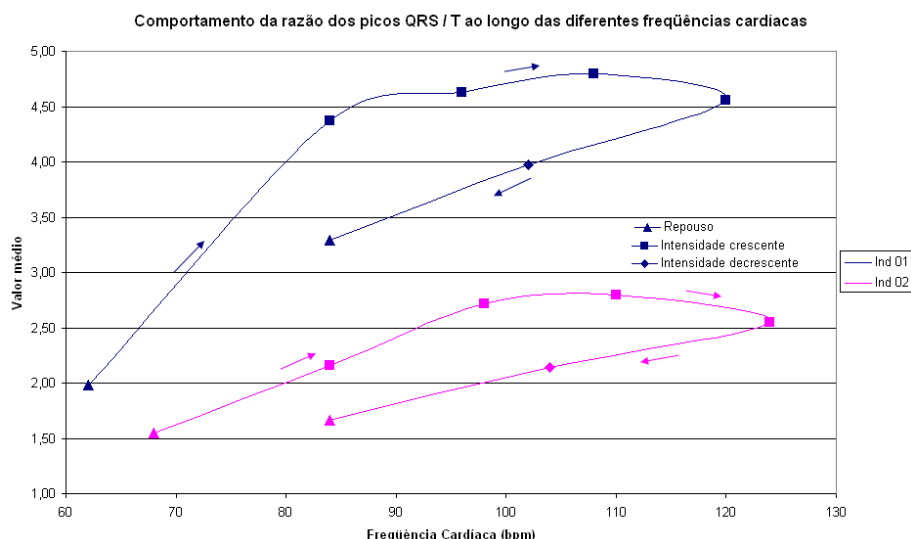


Figura 5.9: Evolução da razão QRS/T ao longo das diferentes frequências cardíacas obtidas antes, durante e após o exercício físico.

A simetria também é levada em consideração nesta análise morfológica ao longo das diferentes frequências cardíacas. São desenhadas simultaneamente $TSim$ e $RepSim$ (Figura 5.10).

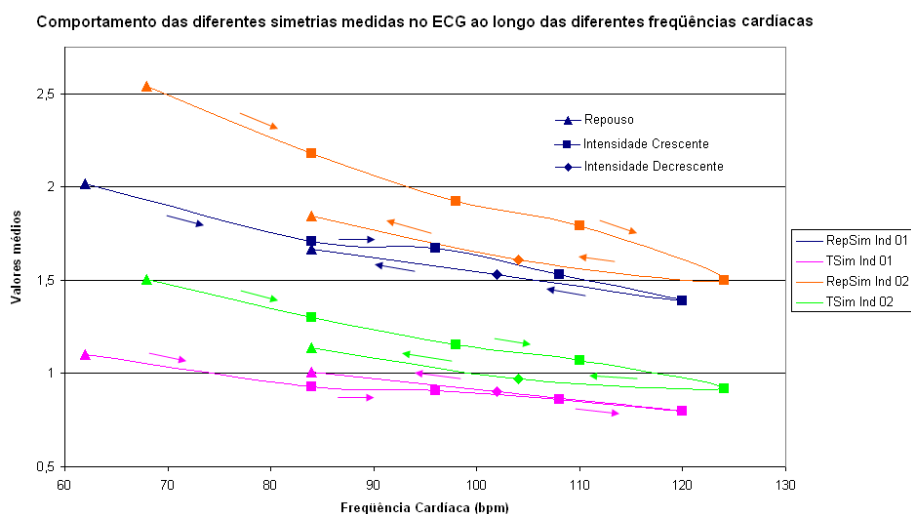


Figura 5.10: Comportamento das medidas de simetria ($TSim$ e $RepSim$) ao longo das diferentes frequências cardíacas obtidas antes, durante e após o exercício físico.

Por último, ocorre a caracterização temporal da onda T, com a medição dos respectivos TS , TD e T_{Total} (Figura 5.11).

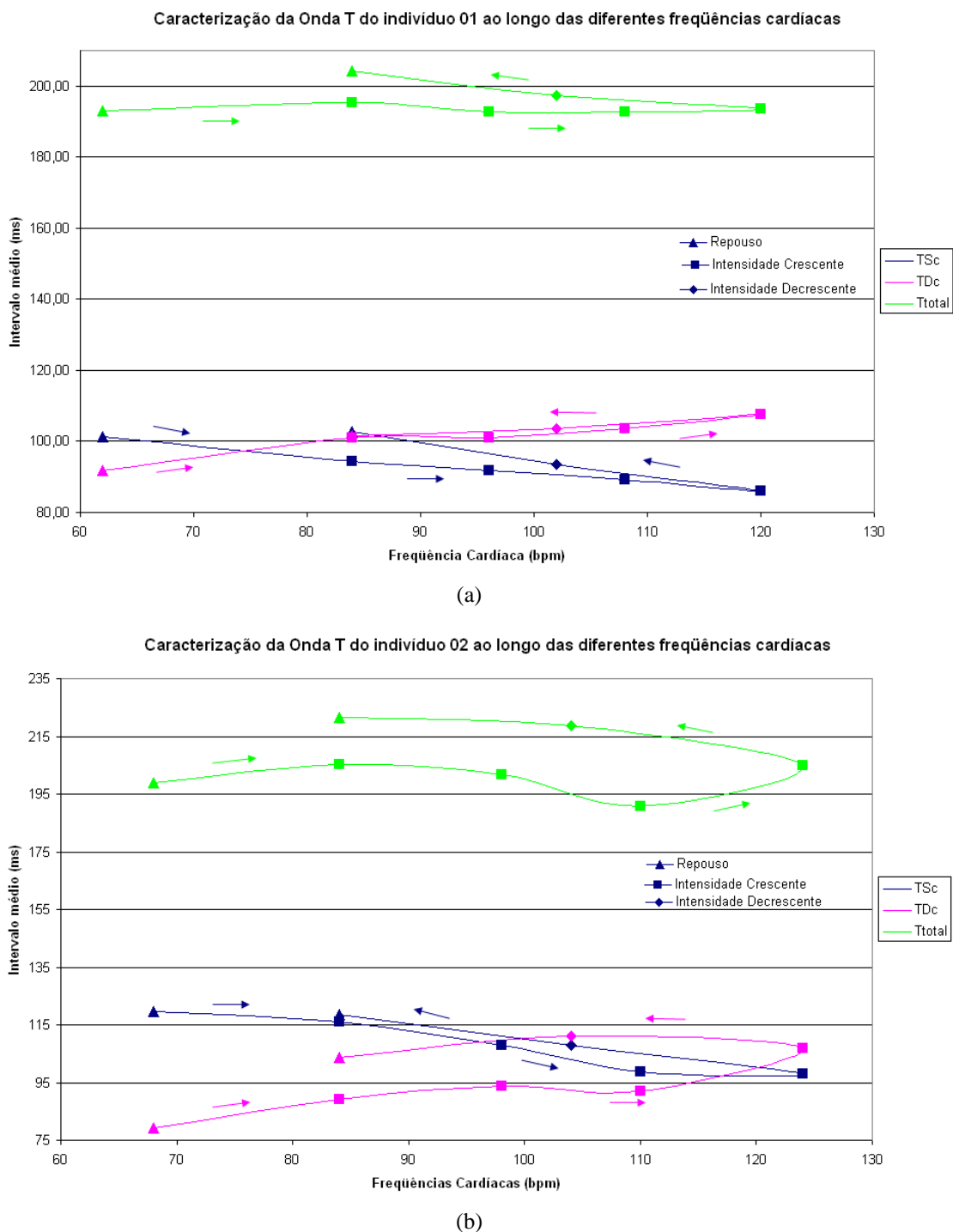


Figura 5.11: Caracterização da onda T em indivíduos saudáveis antes, durante e após o exercício físico: tempo de subida TS , tempo de descida TD e duração total da onda T_{Total} .

(a) Indivíduo 01. (b) Indivíduo 02.

5.3 Teste de Estresse Insulínico (*Insulin Stress Test*)

Os valores de glicose foram medidos ao longo de todo o teste de estresse insulínico. Contudo, os intervalos entre as medições não foram constantes, sendo menores nas etapas mais críticas (hipoglicemia presente) e maiores na fase final de acompanhamento (Tabela 5.2).

Tabela 5.2: Valores de glicose sangüínea medidos ao longo do teste de estresse insulínico, durante e após a infusão de insulina.

	Glicose (mmol/L) ^a	Tempo (min) ^b
Infusão de Insulina	5,1	0
	3,2	15
	2,5	20
	2,3	23
	2,0	25
	1,8	27
	1,7	29
Recuperação	1,8	35
	1,3	40
	1,8	45
	3,6	50
	3,8	60
	3,2	75
	3,8	90
	5,9	120
	8,0	150

^aPara converter de mmol/L para mg/dL, multiplicar por 18.

^bA infusão de insulina teve duração de 30 minutos e a recuperação foi monitorada pelos 120 minutos subseqüentes.

Para compensar os intervalos entre as medições e permitir a correlação com o ECG (este registrado continuamente) a curva de glicemia foi feita a partir de regressão (ou ajuste de curva) da série de valores glicêmicos coletados (Figura 5.12). Para melhor aproximação, os trechos de infusão e recuperação da curva foram processados separadamente. Assim, a melhor aproximação do trecho de infusão foi obtida com um polinômio de ordem 3, enquanto que um polinômio de grau 2 apresentou os melhores resultados no trecho de recuperação após o término da infusão.

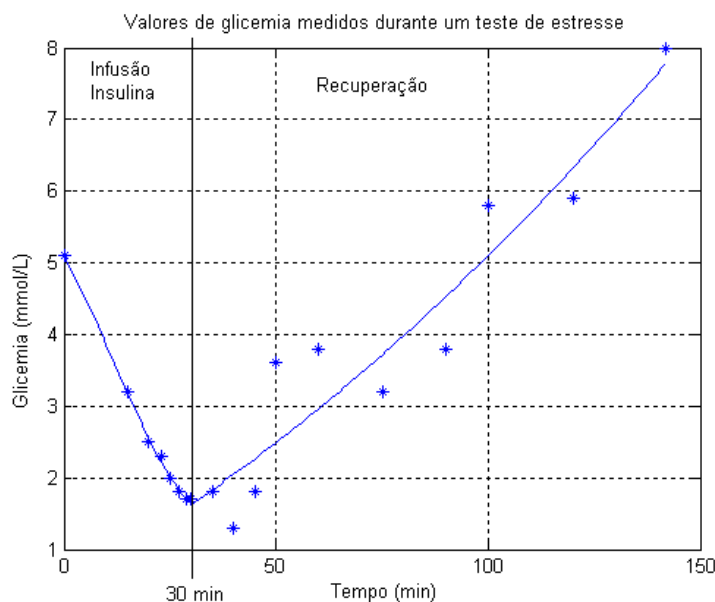


Figura 5.12: Valores de glicemia medidos em um teste de estresse insulínico. As curvas foram obtidas por regressão da série de valores glicêmicos coletados originalmente.

Foram registrados sinais de um indivíduo masculino, 50 anos, não-diabético. A análise visual e qualitativa de batimentos cardíacos obtidos a diferentes valores de glicemia (derivação V2), em diferentes etapas do teste insulínico (Figura 5.13) mostrou alterações significativas em todo o período de ativação ventricular ¹

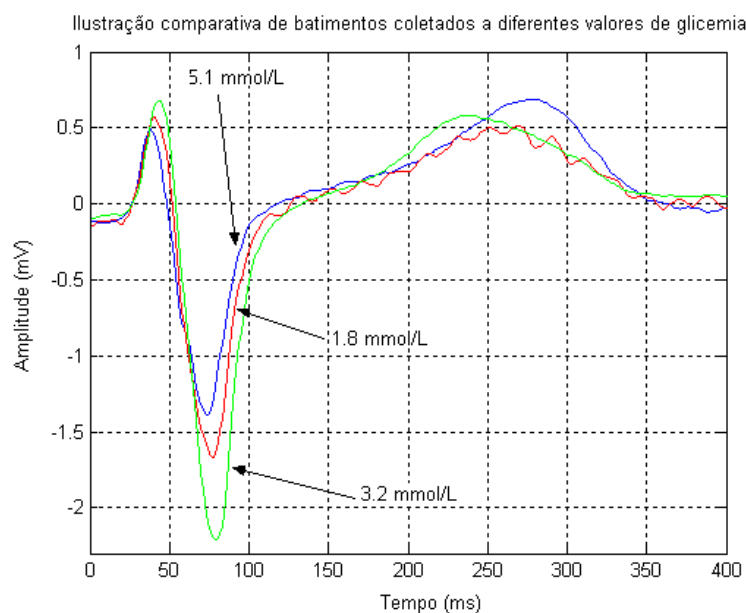


Figura 5.13: Ilustração de batimentos coletados a diferentes concentrações de glicose sanguínea durante um teste de estresse insulínico.

¹Ativação ventricular abrange os períodos de despolarização (complexo QRS) e repolarização ventricular (intervalo ST e onda U, quando existente).

Foram comparados batimentos registrados a glicemias de 5,1 mmol/L (normoglicemia); 1,8 mmol/L (hipoglicemia); 3,2 mmol/L (já de volta à faixa de normoglicemia, mas após o término da infusão de insulina). Observou-se um achatamento da onda T durante hipoglicemia, acompanhado de um aumento da amplitude das ondas R e S do complexo QRS associado.

O retorno à normoglicemia foi caracterizado pelo retorno de T_a aos valores originais (observado durante o procedimento, mas em concentrações mais altas). Na concentração de 3,2 mmol/L já se observa esta tendência. Contudo, o fato mais importante é a mudança na morfologia da onda, com alterações na sua simetria sem um aparente prolongamento do intervalo QT. A amplitude do complexo QRS, por sua vez, não retornou aos seus valores originais, mas alcançou valores ainda maiores (Figura 5.13).

O intervalo RR apresentou queda de magnitude ao longo de toda a fase de infusão insulínica do teste (Figura 5.14), chegando próximo aos 650 ms a partir de valores originalmente situados na faixa de 850 ms. Maior variação apresenta T_a contudo, permitindo uma caracterização mais clara das faixas de glicemia normal (aproximadamente no intervalo de 550 a 720 μV) e hipoglicemia severa² (aproximadamente de 480 a 540 μV).

Varição dos intervalos RR e QTc e da Amplitude de pico da Onda T durante hipoglicemia induzida por infusão de insulina

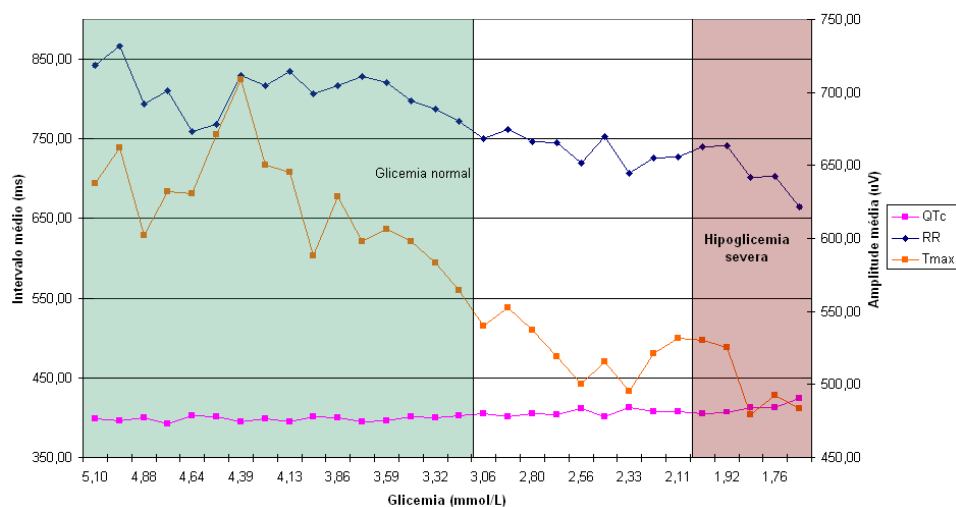


Figura 5.14: Variação dos intervalos RR e QTc e de T_a durante a infusão de insulina no teste de estresse insulínico.

²**Hipoglicemia severa** é definida como um episódio hipoglicêmico no qual o indivíduo é incapaz de reverterlo sem ajuda externa. Foram assim consideradas concentrações $\leq 2,0$ mmol/L.

O intervalo QTc, apesar de uma maior oscilação durante a fase de recuperação não se afasta muito da faixa dos 400 ms (Figura 5.15). No período após a infusão, T_a e o intervalo RR apresentam um comportamento bastante oscilatório, à primeira vista. A reversão da hipoglicemia, contudo, não resultou no retorno à frequência cardíaca inicial. Durante as duas horas seguintes de monitoração, o que se viu foi que o intervalo RR permaneceu próximo (muitas vezes abaixo) de 650 ms ao longo de toda a faixa glicêmica estudada (1,68 a 8,00 mmol/L).

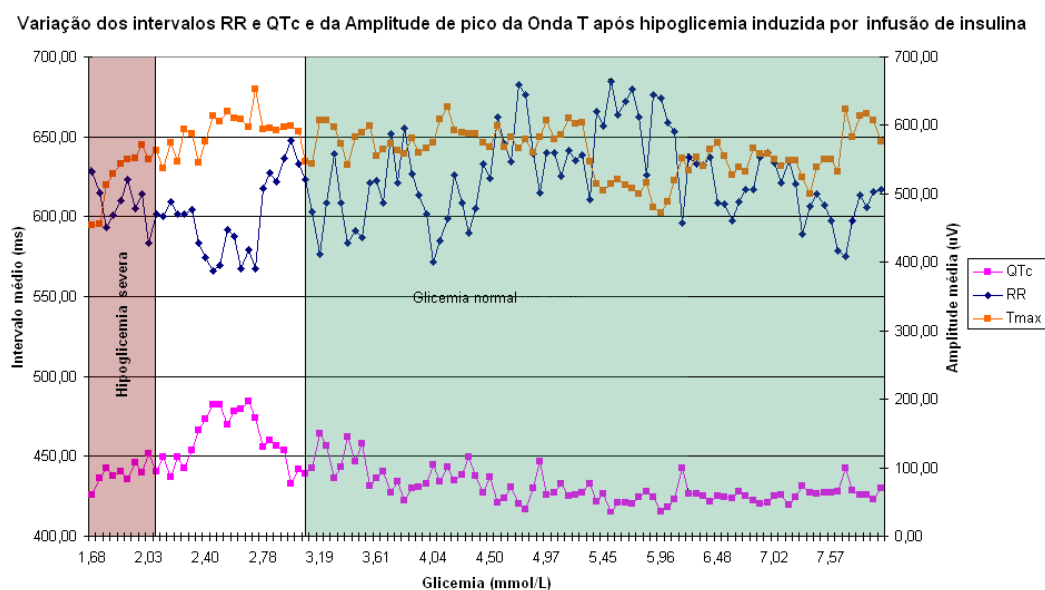


Figura 5.15: Variação dos intervalos RR e QTc e da amplitude de pico da onda T durante o teste de estresse insulínico, no período após a infusão.

A amplitude máxima da onda T rapidamente retornou ao patamar de 600 μV , oscilando em torno deste valor por toda a faixa glicêmica durante a monitoração da fase de recuperação do teste de estresse. Não obstante o crescimento verificado na amplitude da onda T durante a fase de recuperação, a razão entre os valores de pico QRS/T sempre aumentou (Tabela 5.3).

Tabela 5.3: Comportamento da razão QRS/T ao longo das diferentes faixas de glicemia em um teste de estresse insulínico.

Glicemia (mmol/L)		QRS/T
Fase de infusão	$\approx 5,0$	$\approx 2,0$
	$1,68 \leq \text{Glicemia} \leq 2,0$	$\approx 3,0$
Fase de Recuperação	$\geq 3,0$	$\approx 4,0$

Não houve grandes mudanças em TSim durante o teste de estresse insulínico, seja durante a infusão de insulina (Figura 5.16) ou durante a fase de recuperação (Figura 5.17): valores sempre próximos a 0,6. Cabe ressaltar que as medidas de simetria (RepSim e TSim) foram concebidas de forma que a simetria perfeita é obtida no valor 1.

Valores maiores do que 1 indicam uma preponderância da parte anterior a T_a (seja a repolarização inicial como um todo³ ou apenas a parte inicial da onda T); resultados menores do que 1 atestam o contrário. Assim, TSim indica que não houve grandes modificações entre as proporções relativas das partes inicial e final da onda T. Ao longo de todo o procedimento, a parte posterior foi ligeiramente maior (ou TD foi ligeiramente maior do que TS).

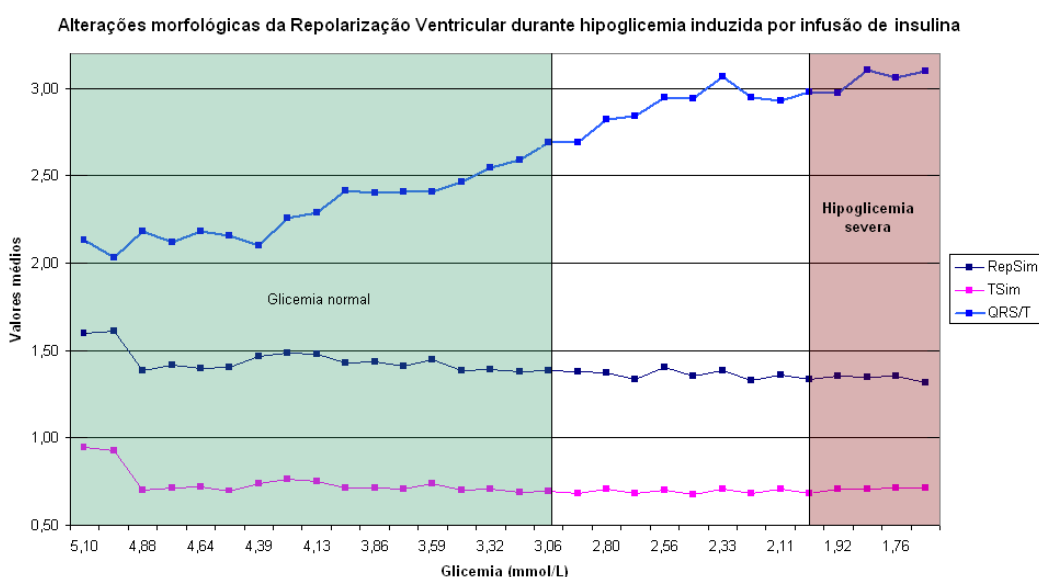


Figura 5.16: Alterações morfológicas da repolarização ventricular durante o teste de estresse insulínico. São desenhados TSim, RepSim e a razão QRS/T durante a infusão de insulina.

Resultados bastante diferentes foram obtidos em RepSim. Durante a infusão de insulina, e independentemente da glicemia, registrou valores sempre próximos a 1,50 (Figura 5.16). Em outras palavras, a repolarização ventricular era assimétrica: o tempo transcorrido durante a repolarização inicial era 50 % maior do que durante a repolarização tardia. No período após o término da infusão de insulina, RepSim apresentou valores sempre próximos a 1 (Figura 5.17), *i.e.*, um repolarização notadamente simétrica, ainda que as proporções da onda T não tenham variado no período (de acordo com TSim).

³Segmento STc e TS.

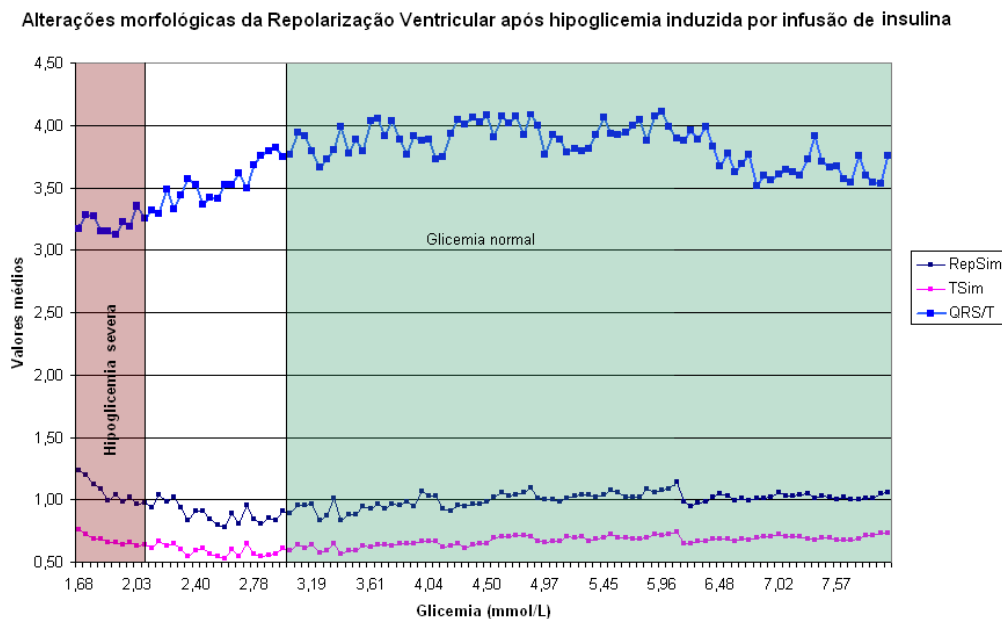


Figura 5.17: Alterações morfológicas da repolarização ventricular durante o teste de estresse insulínico. São retratados TSim, RepSim e a razão QRS/T após a infusão de insulina.

Tais considerações indicam que as grandes mudanças na morfologia da repolarização durante a recuperação de um hipoglicemia induzida por insulina parecem ter ocorrido no segmento ST (\overline{ST}). Ao analisar as alterações dos diferentes segmentos contidos dentro do intervalo ST, percebe-se que isto de fato aconteceu.

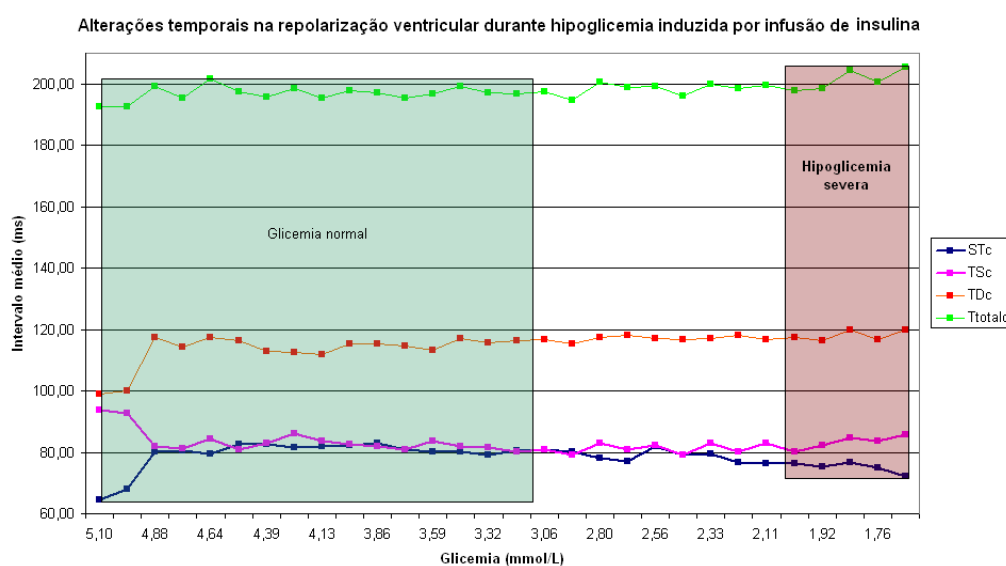


Figura 5.18: Alterações temporais (corrigidas pela fórmula de Bazett) na repolarização ventricular durante o teste de estresse insulínico. São retratados \overline{STc} , TSc TDc e T_{Totalc} durante a infusão de insulina.

Durante a infusão insulínica (Figura 5.18), o $\overline{ST_c}$ sempre registrou valores próximos a 70 ms, decaindo para valores próximos a 40 ms durante a fase de recuperação (Figura 5.19). TS_c , TD_c e T_{Total_c} , por sua vez apresentaram valores sempre próximos a 80 ms, 120 ms e 200 ms respectivamente.

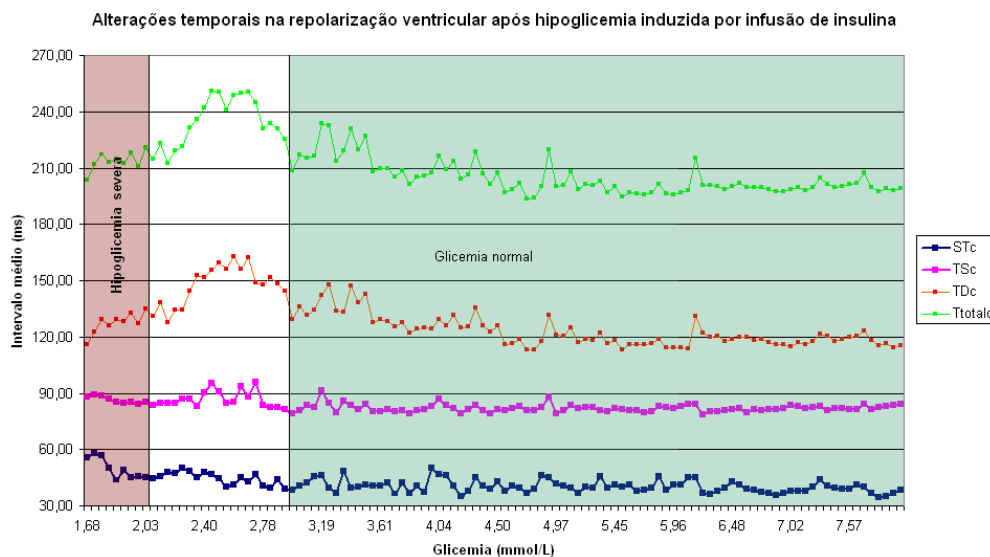


Figura 5.19: Alterações temporais (corrigidas pela fórmula de Bazett) na repolarização ventricular durante o teste de estresse insulínico. São retratados $\overline{ST_c}$, TS_c , TD_c e T_{Total_c} após a infusão de insulina.

5.4 Grampeamento de Glicose

Sinais de ECG foram coletados por Holter em 5 indivíduos diabéticos, 2 homens e 3 mulheres. Destes, 1 indivíduo teve problemas com a cânula de coleta sanguínea durante o teste, de modo que foram utilizados para este trabalho 2 homens e 2 mulheres com idade $46,5 \pm 1,51$ anos.

Conforme dito na metodologia, impossibilitado de analisar toda a faixa de glicemia (hipoglicemia, normoglicemia e hiperglicemia), o trabalho foi restrito à comparação de hipoglicemia com o quadro normal. Comparações entre os dois extremos da escala (hipoglicemia e hiperglicemia) não puderam ser feitas de forma consistente.

Exemplos de alterações eletrocardiográficas observadas ao longo da queda de glicemia

são mostradas a seguir em cada um dos indivíduos registrados (Figuras 5.20 a 5.23). Em todos os casos, os batimentos não foram promediados, sendo desenhados na mesma escala e alinhados em relação ao valor de pico da onda R.

Indivíduo A (Figura 5.20) apresenta um nítido achatamento da onda T com a queda na glicemia. São também perceptíveis um aumento na amplitude de uma onda U, parcialmente fundida. Cabe ressaltar ainda a diminuição da onda S mais acentuada do que a verificada na onda R durante a transição de 7,34 a 3,65 mmol/L – ainda na faixa normal, portanto. Durante a hipoglicemia, a onda S recupera um pouco de sua amplitude original e a onda T se achata ainda mais acentuadamente (2,46 mmol/L).

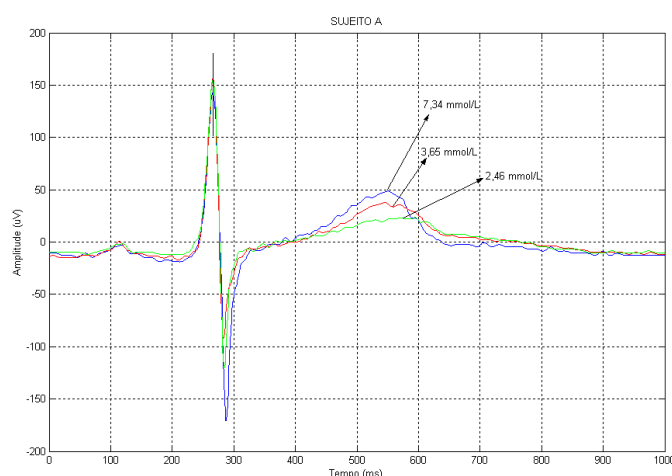


Figura 5.20: Batimentos registrados a diferentes valores de glicemia (Indivíduo A).

Em outro caso aqui relatado (Indivíduo C – Figura 5.21) também se observa o achatamento da onda T em alto grau (até maior do que o registrado na figura anterior), mas desta vez sem nenhuma formação de onda U associada. O complexo QRS também apresenta um comportamento bifásico, aumentando sua amplitude na transição de 5,71 a 3,40 mmol/L – ainda na faixa normal – mas retomando a sua amplitude inicial durante hipoglicemia (2,20 mmol/L). Ao contrário do caso anterior, contudo, neste indivíduo as mudanças no QRS são mais efetivas na onda R do que na S.

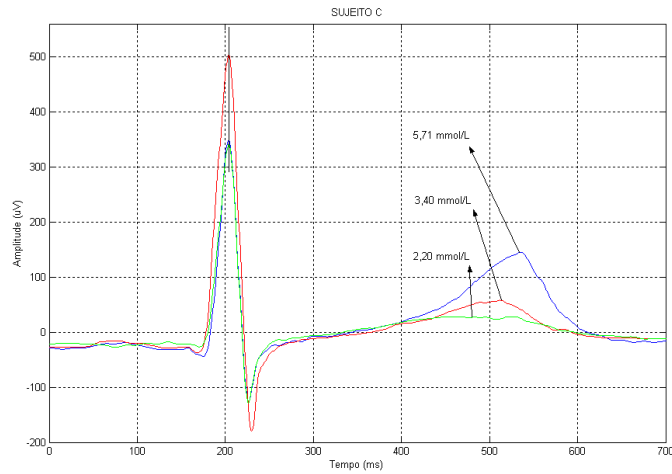


Figura 5.21: Batimentos registrados a diferentes valores de glicemia (Indivíduo C).

A Tabela 5.4 proporciona uma análise quantitativa das alterações visualmente ilustradas nas Figuras 5.20 e 5.21. Uma análise individual da repolarização ventricular nos estados de normoglicemia e hipoglicemia permitiu estabelecer que as alterações devidas à hipoglicemia são significativas ($p < 0,05$ na maioria dos casos) apesar de que sua magnitude e natureza varia de indivíduo para indivíduo. O achatamento da onda T registrado foi bastante característico (T_a – Ind. A: $55,7\mu V \mapsto 33,6\mu V$, $p < 0,001$; T_a – Ind. C: $124\mu V \mapsto 62,6\mu V$, $p < 0,001$).

Tabela 5.4: Diferenças observadas nos parâmetros analisados (média \pm SE) nos ECG dos indivíduos A e C em situações de hipoglicemia e normoglicemia.

Parâmetros	A			C		
	Hipo (N = 482)	Normo (N = 2097)	P	Hipo (N = 1333)	Normo (N = 1942)	P
QTc (ms)	$501,4 \pm 2,7$	$493,7 \pm 1,0$	0,008	$647,6 \pm 1,7$	$555,3 \pm 2,65$	$< 10^{-3}$
STc (ms)	$383,7 \pm 2,9$	$374,6 \pm 1,1$	0,003	$503,1 \pm 2,9$	$470,5 \pm 2,7$	$< 10^{-3}$
STc (ms)	$30,0 \pm 1,1$	$34,5 \pm 0,6$	0,001	$30,2 \pm 1,1$	$19,3 \pm 0,5$	$< 10^{-3}$
RIc (ms)	$217,1 \pm 1,2$	$206,8 \pm 0,6$	$< 10^{-3}$	$172,7 \pm 2,3$	$227,6 \pm 0,6$	$< 10^{-3}$
TSc (ms)	$187,1 \pm 1,5$	$172,3 \pm 0,7$	$< 10^{-3}$	$142,5 \pm 2,1$	$208,4 \pm 0,6$	$< 10^{-3}$
TDc (ms)	$166,6 \pm 2,5$	$167,8 \pm 0,9$	NS	$330,4 \pm 1,8$	$242,9 \pm 2,6$	$< 10^{-3}$
T_{Totalc} (ms)	$353,7 \pm 2,9$	$340,1 \pm 1,1$	$< 10^{-3}$	$472,8 \pm 2,8$	$451,3 \pm 2,7$	$< 10^{-3}$
RepSim	$1,58 \pm 0,02$	$1,51 \pm 0,01$	0,023	$0,72 \pm 0,04$	$1,21 \pm 0,01$	$< 10^{-3}$
TSim	$1,19 \pm 0,01$	$1,07 \pm 0,01$	$< 10^{-3}$	$0,49 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,01$	$< 10^{-3}$
QRS/T	$4,96 \pm 0,04$	$3,16 \pm 0,06$	$< 10^{-3}$	$6,54 \pm 0,04$	$3,80 \pm 0,02$	$< 10^{-3}$
T_a (μV)	$33,6 \pm 0,3$	$55,7 \pm 0,3$	$< 10^{-3}$	$62,6 \pm 0,4$	$124,6 \pm 0,8$	$< 10^{-3}$
RR (ms)	$1052,3 \pm 2,8$	$988,3 \pm 2,1$	$< 10^{-3}$	$941,1 \pm 4,4$	$1190,5 \pm 2,0$	$< 10^{-3}$
FC (bpm)	$57,2 \pm 0,2$	$61,2 \pm 0,1$	$< 10^{-3}$	$64,5 \pm 0,2$	$50,7 \pm 0,1$	$< 10^{-3}$
Area(ST) (%)	$3,78 \pm 0,23$	$4,05 \pm 0,09$	NS	$4,78 \pm 0,22$	$1,21 \pm 0,04$	$< 10^{-3}$
Area(TD) (%)	$45,89 \pm 0,17$	$46,50 \pm 0,09$	0,003	$56,34 \pm 0,37$	$46,28 \pm 0,08$	$< 10^{-3}$
Area(TS) (%)	$50,33 \pm 0,29$	$49,44 \pm 0,12$	0,002	$38,88 \pm 0,42$	$52,50 \pm 0,09$	$< 10^{-3}$

Foi registrado também um ligeiro porém significativo aumento na duração total da onda T (Ind. A: 340,1ms \rightarrow 353,7ms, $p < 0,001$; Ind. C: 451,3ms \rightarrow 472,8ms, $p < 0,001$). Interessante notar, contudo, que a morfologia da onda se altera substancialmente no indivíduo C durante hipoglicemia, conforme ilustrado na Figura 5.21 e devidamente registrado quantitativamente pelos parâmetros calculados. Há uma nítida preponderância da parte posterior da onda T durante hipoglicemia, registrada em vários fatores:

- Mudanças nas medidas de simetria. Uma onda T originalmente simétrica deu lugar a uma deflexão cuja parte posterior tem duas vezes o tamanho da anterior (TSim 1,02 \rightarrow 0,49). Assim como uma repolarização originalmente equilibrada entre suas fases inicial e tardia se tornou desbalanceada (RepSim 1,21 \rightarrow 0,72, $p < 0,001$) com o aumento da repolarização tardia uma indicação de um possível e concomitante incremento na dispersão intramural da repolarização.
- Aumento do tempo de descida (TDc 242,9ms \rightarrow 330,4ms, $p < 0,001$);
- Diminuição do tempo de subida (TSc 208,4ms \rightarrow 172,7ms, $p < 0,001$). Entretanto tal fato não foi devido a um aumento na velocidade de subida ou na massa cardíaca em repolarização simultânea, mas justamente ao contrário – um grande achatamento na amplitude da onda T (T_{Max} 124 μ V \rightarrow 62,6 μ V, $p < 0,001$);
- Tal diminuição da amplitude de pico da onda T também não parece ser devida a uma mudança no eixo elétrico do coração, visto que a amplitude do QRS foi afetada de forma diferenciada da registrada na onda T (QRS/T 3,80 \rightarrow 6,54, $p < 0,001$), o que reforça a hipótese de um aumento na dispersão intramural e não no sentido longitudinal do músculo cardíaco;

Cabe ressaltar a grande variância presente entre indivíduos. Diferentes indivíduos podem manifestar diferentes alterações morfológicas no ECG durante hipoglicemia. Indivíduo B também apresenta achatamento da onda T durante queda na glicemia (Figura 5.22). Contudo, há grande semelhança entre o valor de T_a registrado em hipoglicemia (2,42 mmol/L) e T_a

obtido no próximo ao (mas ainda acima do) limite inferior da faixa de normoglicemia (3,50 mmol/L).

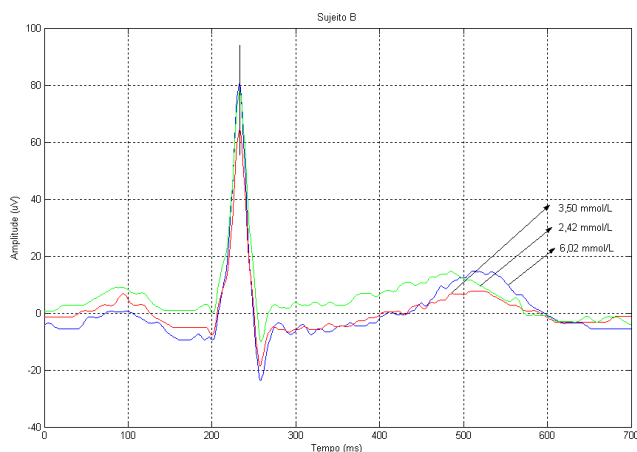


Figura 5.22: Batimentos registrados a diferentes valores de glicemia (Indivíduo B).

Indivíduo D, por sua vez, também apresenta alterações morfológicas devidas à hipoglicemia. Contudo, ao contrário dos indivíduos A e C, T_a não é visualmente um parâmetro interessante para a detecção. Alterações no intervalo STc ou em TDc parecem mais promissoras (Figura 5.23).

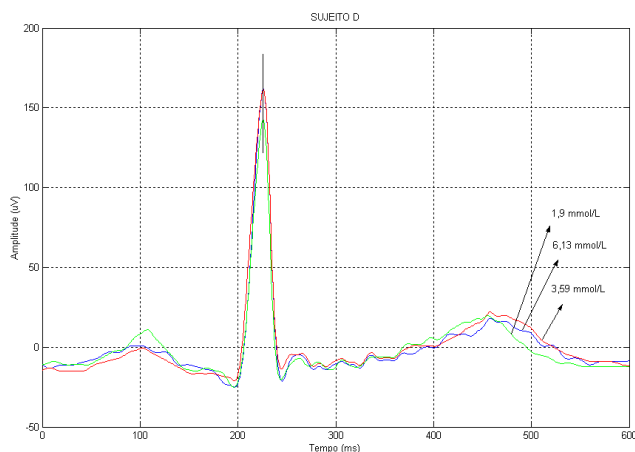


Figura 5.23: Batimentos registrados a diferentes valores de glicemia (Indivíduo D).

Dados quantitativos sobre as alterações eletrocardiográficas registradas durante hipoglicemia nos indivíduos B e D são resumidos a seguir (Tabela 5.5).

Tabela 5.5: Diferenças observadas nos parâmetros analisados (média \pm SE) nos ECG dos indivíduos B e D em situações de hipoglicemia e normoglicemia.

Parâmetros	B			D		
	Hipo (N = 2646)	Normo (N = 2238)	P	Hipo (N = 1196)	Normo (N = 3921)	P
QTc (ms)	524,2 \pm 1,1	533,1 \pm 1,1	$< 10^{-3}$	523,3 \pm 0,9	541,0 \pm 0,3	$< 10^{-3}$
STc (ms)	388,6 \pm 1,5	403,4 \pm 1,4	$< 10^{-3}$	398,0 \pm 1,3	421,9 \pm 0,7	$< 10^{-3}$
STc (ms)	45,7 \pm 0,8	46,0 \pm 0,9	NS	35,5 \pm 0,9	38,4 \pm 0,5	0,009
RIc (ms)	215,6 \pm 1,2	222,3 \pm 1,1	$< 10^{-3}$	207,2 \pm 1,2	219,5 \pm 0,6	$< 10^{-3}$
TSc (ms)	170,0 \pm 1,2	176,3 \pm 1,2	$< 10^{-3}$	171,6 \pm 1,5	181,1 \pm 0,8	$< 10^{-3}$
TDc (ms)	172,9 \pm 1,0	181,1 \pm 1,0	$< 10^{-3}$	190,8 \pm 0,8	202,4 \pm 0,3	$< 10^{-3}$
T_{Totalc} (ms)	342,8 \pm 1,5	357,4 \pm 1,5	$< 10^{-3}$	362,5 \pm 1,6	383,5 \pm 0,8	$< 10^{-3}$
RepSim	1,66 \pm 0,02	1,58 \pm 0,01	$< 10^{-3}$	1,31 \pm 0,01	1,29 \pm 0,005	NS
TSim	1,08 \pm 0,01	1,04 \pm 0,01	0,007	0,92 \pm 0,01	0,91 \pm 0,004	NS
QRS/T	6,70 \pm 0,27	5,51 \pm 0,06	$< 10^{-3}$	5,70 \pm 0,06	5,56 \pm 0,06	NS
T_a (μV)	12,7 \pm 0,1	15,6 \pm 0,1	$< 10^{-3}$	30,1 \pm 0,3	31,9 \pm 0,1	$< 10^{-3}$
RR (ms)	755,0 \pm 0,5	785,2 \pm 0,7	$< 10^{-3}$	582,1 \pm 1,2	626,0 \pm 0,4	$< 10^{-3}$
FC (bpm)	79,6 \pm 0,1	76,5 \pm 0,1	$< 10^{-3}$	103,4 \pm 0,2	96,0 \pm 0,1	$< 10^{-3}$
Area(ST) (%)	4,84 \pm 0,16	4,80 \pm 0,12	NS	3,91 \pm 0,13	3,95 \pm 0,07	NS
Area(TD) (%)	49,92 \pm 0,15	48,41 \pm 0,12	$< 10^{-3}$	49,42 \pm 0,15	48,66 \pm 0,06	$< 10^{-3}$
Area(TS) (%)	45,25 \pm 0,18	46,79 \pm 0,17	$< 10^{-3}$	46,66 \pm 0,20	47,39 \pm 0,09	0,001

5.5 Repolarização Ventricular e Hipoglicemia

Conforme explicado anteriormente na metodologia, foi necessário estabelecer um método para a eliminação das variáveis redundantes, para o que foi escolhido a análise de componentes principais. O critério de escolha foi a obtenção do menor número possível de parâmetros com o máximo de 5 % de perda de toda a variância encontrada nos 17 parâmetros originais.

A Análise dos Componentes Principais indicou que conjuntos a partir de 7 das 17 variáveis já englobavam mais de 96% da variação apresentada nos eletrocardiogramas ao longo dos diferentes indivíduos e diferentes valores de glicemia (Tabela 5.6). A alta variância acumulada com apenas 12 dos 17 componentes, entretanto, motivou a criação de um segundo conjunto de descritores. Foram então criados, dois conjuntos de preditores usando 7 e 12 componentes (respectivamente 96,7 e 99,7% da variância apresentada – vide Figura 5.24).

Tabela 5.6: Porcentagem da variância total representada em cada componente.

Componentes	Autovalores		
	Total	% da Variância	% Acumulativa
1	5,248	30,869	30,869
2	4,538	26,692	57,560
3	2,478	14,579	72,139
4	2,159	12,701	84,840
5	0,975	5,733	90,572
6	0,618	3,634	94,206
7	0,368	2,167	96,373
8	0,274	1,612	97,985
9	0,213	1,255	99,240
10	0,057	0,335	99,576
11	0,047	0,275	99,851
12	0,021	0,123	99,974
13	0,004	0,026	100,000
14	0,000	0,000	100,000
15	0,000	0,000	100,000
16	0,000	0,000	100,000
17	0,000	0,000	100,000

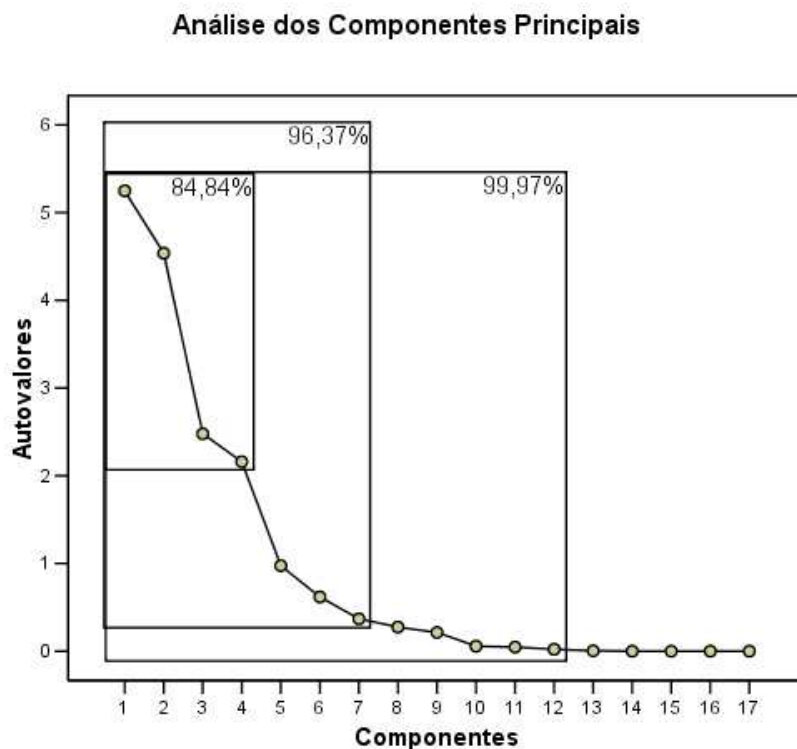


Figura 5.24: Gráfico dos autovalores calculados na Análise de Componentes Principais, ilustrando a porcentagem da informação armazenada em diferentes grupos.

A representação por componentes, entretanto, é uma abstração matemática, visto que cada componente é uma combinação linear de todas as variáveis. Para caracterizar corretamente as alterações registradas em batimentos cardíacos durante hipoglicemia com parâmetros extraídos do ECG foi necessário estudar a correlação entre cada um dos componentes obtidos e os parâmetros originalmente extraídos (Tabela 5.7). Para cada componente a partir do primeiro, procura-se os parâmetros que tenham as correlações mais altas (em módulo) e ao mesmo tempo, as menores correlações com os componentes anteriores.

Tabela 5.7: Matriz de Componentes e sua correlação com cada uma dos parâmetros originalmente processados a partir do ECG.

Parâmetros	Componentes						
	1	2	3	4	5	6	7
QRS/T	0,030	-0,017	0,037	-0,075	-0,001	0,994	-0,039
T_a	0,154	0,086	-0,108	0,616	-0,043	-0,086	0,750
RR	0,077	0,045	-0,058	0,970	0,060	-0,040	0,176
FC	-0,084	-0,020	0,043	-0,989	-0,008	0,035	0,001
Area(ST)	-0,116	-0,203	0,908	-0,044	0,033	0,066	0,014
Area(TD)	0,165	-0,930	-0,122	-0,090	-0,123	-0,009	-0,062
Area(TS)	-0,059	0,856	-0,460	0,097	0,077	-0,034	0,040
QTc	0,928	-0,250	0,057	-0,034	-0,086	0,023	-0,030
STc	0,963	0,244	0,071	0,031	-0,014	0,002	0,023
\overline{STc}	-0,025	0,078	0,955	-0,097	0,053	-0,017	-0,081
RIc	0,293	0,817	0,125	-0,063	0,398	-0,022	-0,039
TSc	0,287	0,702	-0,518	0,006	0,333	-0,008	0,018
TDc	0,896	-0,282	-0,005	0,078	-0,289	0,017	0,053
T_{Total}	0,807	0,170	-0,270	0,476	-0,030	-0,008	0,111
T_{Total_c}	0,917	0,199	-0,323	0,068	-0,034	0,009	0,054
RepSim	-0,281	0,363	0,377	0,036	0,769	-0,005	-0,031
TSim	-0,264	0,500	-0,292	0,076	0,743	0,007	-0,007

O mesmo raciocínio foi efetuado para o conjunto de 12 componentes. Um resumo dos resultados obtidos pode ser visualizado na Tabela 5.8, com as variáveis morfológicas, intervalos temporais e número de batimentos processados em cada classe bem como quais os parâmetros utilizados como descritores em cada um dos conjuntos criados após a Análise de Fatores.

Tabela 5.8: Estatísticas descritivas dos eletrocardiogramas analisados ao longo das diferentes faixas de glicemia (média \pm SE) com todos os indivíduos levados em consideração, e a relação dos descritores utilizados em cada função de discriminação.

Variáveis	Hipoglicemia (N = 5657)	Normal (N = 10198)	Conjuntos de Descritores	
			7 Descritores	12 Descritores
QTc (ms)	551,2 \pm 1,0	532,3 \pm 0,6		✓
STc (ms)	417,1 \pm 1,2	417,4 \pm 0,8	✓	✓
STc (ms)	38,6 \pm 0,5	35,6 \pm 0,3	✓	✓
RIc (ms)	203,9 \pm 0,9	219,1 \pm 0,4		✓
TSc (ms)	165,3 \pm 0,8	183,4 \pm 0,4		
TDc (ms)	213,3 \pm 1,1	198,3 \pm 0,7		
T_{Totalc} (ms)	378,5 \pm 1,3	381,8 \pm 0,8		
T_{Total} (ms)	336,4 \pm 1,3	348,9 \pm 1,0		
QRS/T	6,30 \pm 0,13	4,72 \pm 0,03	✓	✓
T_a (μV)	29,92 \pm 0,29	50,87 \pm 0,41	✓	✓
RR (ms)	787,6 \pm 2,2	842,9 \pm 2,2	✓	✓
FC (bpm)	79,1 \pm 0,2	76,0 \pm 0,2		✓
Área(ST) (%)	4,54 \pm 0,08	3,63 \pm 0,04		✓
Área(TS) (%)	44,48 \pm 0,15	48,65 \pm 0,06	✓	✓
Área(TD) (%)	50,98 \pm 0,12	47,71 \pm 0,04		
RepSim	1,36 \pm 0,01	1,38 \pm 0,005	✓	✓
TSim	0,917 \pm 0,008	0,991 \pm 0,004		✓

O aumento no número de variáveis de 7 para 12 não representou um incremento substancial na performance dos dois modelos classificatórios obtidos por análise de discriminantes com probabilidades iniciais iguais. Entretanto, o uso de probabilidades iniciais proporcionais ao tamanho dos grupos acarretou em um aumento significativo da especificidade da classificação dos batimentos cardíacos, às custas da sensibilidade do teste (Tabela 5.9).

Tabela 5.9: Indicadores de desempenho comparando o resultado geral das diferentes implementações.

Indicadores	7 Descritores		12 Descritores
	Prob. Diferentes	Prob. Iguais	
Sensibilidade (%)	28,20	64,88	68,7
Especificidade (%)	91,40	71,31	73,10
VPP (%)	64,14	55,21	58,21
VPN (%)	70,01	78,84	81,08
Odds (Razão de Probabilidades)	3,27:1	2,61:1	3,08:1

A metodologia de Análise de Discriminantes resulta em uma função composta de combinações lineares das variáveis que geram a melhor distinção possível entre dois grupos (cuja determinação, por sua vez, foi anteriormente efetuada com a Análise de Fatores). A classificação de batimentos cardíacos é obtida multiplicando-se os valores de cada parâmetro pelos coeficientes desta função. Os totais obtidos são diferentes para batimentos hipoglicêmicos ou normoglicêmicos.

É possível, então, determinar quais os componentes de uma dada função discriminante que possuem o maior peso relativo na classificação dos batimentos. Em outras palavras, quais parâmetros (dentre os 7 ou 12 de um dado conjunto) possuem as maiores habilidades de discriminação entre batimentos registrados em hipoglicemia ou normoglicemia. Isto se dá através da comparação dos coeficientes da função discriminante na sua representação canônica padrão (*standardized canonical representation*).

Assim, nas análises efetuadas com 7 descritores, apesar de todos contribuírem significativamente para a capacidade de discriminação do modelo (ANOVA $p < 0,001$ para cada um deles), 3 deles se destacaram como os que obtiveram a maior capacidade isolada de discriminação entre hipoglicemia e normoglicemia: a amplitude de pico da onda T (T_a), a área sob a curva no trecho anterior da onda T (Area(TS)) e o segmento STc (\overline{STc}), nesta ordem.

Resultados semelhantes foram obtidos nas análises com 12 descritores. Todos contribuíram significativamente para a capacidade de discriminação do modelo (ANOVA $p < 0,001$ para cada um deles) sendo que os 5 mais relevantes foram, respectivamente: o intervalo de repolarização inicial corrigido pela frequência cardíaca (RIc), T_a , o intervalo STc, a simetria da onda T (TSim) e Area(TS).

A classificação entre os estados de hipoglicemia e normoglicemia em um único indivíduo de cada vez apresentou resultados em muito superiores ao modelo de classificação generalizado para toda a população de dados. O uso de 12 descritores em vez de 7 também ocasionou em todos os indivíduos um aumento da qualidade da classificação. A magnitude de tal aumento, contudo, se revelou depende do indivíduo em questão (Tabela 5.10).

Tabela 5.10: Medidas de desempenho comparando o resultado das diferentes implementações analisando-se cada indivíduo da amostra separadamente.

	Indicadores	7 Descritores	12 Descritores
Ind A	Sensibilidade (%)	95,70	95,00
	Especificidade (%)	90,00	93,20
	VPP (%)	68,18	75,71
	VPN (%)	98,95	98,82
	Odds (Razão de Probabilidades)	9,57:1	13,97:1
Ind B	Sensibilidade (%)	79,90	78,40
	Especificidade (%)	70,90	73,30
	VPP (%)	76,15	77,32
	VPN (%)	75,27	74,51
	Odds (Razão de Probabilidades)	2,75:1	2,94:1
Ind C	Sensibilidade (%)	93,50	91,20
	Especificidade (%)	96,00	98,80
	VPP (%)	93,92	98,10
	VPN (%)	95,67	94,42
	Odds (Razão de Probabilidades)	23,38:1	76:1
Ind D	Sensibilidade (%)	85,5	79,9
	Especificidade (%)	76,00	91,00
	VPP (%)	51,86	72,96
	VPN (%)	94,52	93,72
	Odds (Razão de Probabilidades)	3,54:1	8,88:1

Capítulo 6

Discussão

Neste capítulo são discutidas as opções feitas ao longo da criação da metodologia, suas dissimilaridades (vantagens ou não) em relação a outras implementações existentes. Também são analisadas as restrições existentes na coleta dos dados e os resultados obtidos, buscando-se um entendimento destes face à metodologia empregada e às teorias vigentes na fisiologia e no processamento digital de sinais.

6.1 Metodologia

Existem vários métodos possíveis para a detecção do complexo QRS quando se usam wavelets como metodologia de detecção. Em comum, todas estas abordagens são sujeitas à frequência de amostragem do sinal de ECG e à função wavelet utilizada. Nestes aspectos, os trabalhos de Sahambi et al. (1997) e Li et al. (1995) são semelhantes ao algoritmo implementado nesta tese. Em ambos os casos, com sinais de ECG amostrados a 250 Hz e wavelets definidas como derivadas de primeira ordem de uma função passa-baixa; o primeiro se utiliza da primeira derivada de uma função Gaussiana enquanto o segundo, de uma spline cúbica.

Os algoritmos de detecção também utilizam a escala cuja largura de banda seja mais semelhante à do complexo QRS (2^3 ou 2^4 , dependendo da implementação) para a detecção dos valores de pico do complexo QRS. Há diferenças contudo na metodologia de formação e classificação das linhas de módulos máximos (MML) ou, em outras palavras, na metodologia empregada para a remoção de ruído devido à mudanças bruscas na linha de base e sinais espúrios. Ambos os trabalhos se baseiam em uma relação entre amplitude e distância entre MML próximas para descartar aquelas redundantes, o que não foi necessário nesta tese devido à metodologia desenvolvida para o estudo da propagação dos módulos máximos ao longo das escalas (vide item 4.2.2).

Diferentes funções wavelets – Chapéu Mexicano, Haar e Garbor-8-Power – foram utilizadas com sucesso respectivamente por Burke e Nasor (2001), Wong et al. (1998), Ishikawa e Mochimaru (2002). Entretanto, as condições de processamento diferiam totalmente das premissas defendidas nesta tese, definidas nos objetivos (página 13). Ishikawa e Mochimaru (2002) se utilizaram de sinais de ECG amostrados entre 5 e 20 kHz, uma largura de banda cuja coleta é atualmente impraticável em situações clínicas (ECG clínico geralmente é amostrado a 240-250 Hz; sinais de Holter, desde 128 Hz a 1 kHz nos aparelhos mais avançados).

Burke e Nasor (2001), também, empregou sinais de ECG coletados a uma frequência (1,64 kHz) não-disponível ao dia-a-dia dos equipamentos comumente encontrados no meio hospitalar. Em seu trabalho um número impressionante de 40 escalas de coeficientes foram calculadas (4 vezes por 10 oitavas), tornando-o inviável para análise de sinais de ECG de longa duração.

É fato amplamente reconhecido atualmente que para a quantificação do intervalo QT não há uma metodologia padronizada (AL-KHATIB et al., 2003), dificultando a comparação entre diferentes artigos ou diferentes situações clínicas e aumentando a variabilidade das medidas obtidas. Grande cuidado deve ser especialmente dispensado à determinação do final da onda T, devido à imprecisão de seu retorno à linha de base. Langley e Murray (2001) apresenta um resumo bastante completo dos métodos de delimitação da onda T atualmente utilizados (excluindo os decorrentes de uma abordagem por wavelets como feito nesta tese) e o impacto das diferentes formas de medição na caracterização dos grupos clínicos em pesquisa.

Tais métodos de medição automática (LANGLEY; MURRAY, 2001) definem o fim da onda T em função de alguma figura geométrica: seja o ponto de máximo\mínimo de um polinômio de segunda ordem gerado a partir de 50 % da amplitude de pico; seja a intersecção entre a linha de base e a linha tangente ao maior gradiente do decaimento da onda T, ou a linha tangente a um trecho selecionado da onda T. Essa falta de padronização atraiu a desconfiança da comunidade médica em relação aos métodos automáticos: especialistas em LQTS (*Long QT Syndrome*) recomendaram explicitamente a medição manual do intervalo QT (ANDERSON et al., 2002).

Os algoritmos baseados em wavelet disponíveis na literatura científica também não fogem da definição do início (fim) como o instante onde um determinado percentual da amplitude de pico é atingido (SAHAMBI et al., 1997) ou como o início (fim) do par de módulos máximos da transformada wavelet associados a onda T (LI et al., 1995) ou alguma complexa caracterização no plano tempo-escala (COUDERC et al., 1997; ISHIKAWA; MOCHIMARU, 2002).

Esta tese propõe uma abordagem alternativa: a medição dos instantes inicial (final) da onda T como uma média dos instantes aonde se registram as duas mudanças significativas de inflexão na curva da onda T anterior (posterior) ao seu valor de pico. Como vantagens em relação aos métodos anteriores, pode-se citar:

- Os limites da onda T são definidos independentemente de considerações sobre amplitude de pico da onda ou linha de base;
- A delimitação temporal da onda se dá por processos de menor complexidade do que a caracterização da energia em planos tempo-escala;
- A sua semelhança com a metodologia empregada nas medições de intervalos em eletrogramas¹ (LUX et al., 1999) e RMS ECG² (LUX et al., 2001):

– Tempo de recuperação do epicárdio (RT – *Recovery Time*);

¹ sinais elétricos registrados diretamente do coração e não da superfície do tórax.

² *Root Mean Square* eletrocardiograma: a magnitude é igual a raiz quadrada da soma das magnitudes de todas as derivações elevadas ao quadrado.

- Duração do potencial de ação (APD – *Action Potential Duration*)
- Intervalo de ativação e recuperação (ARI – *Activation Recovery Interval*)

A simetria da onda T como uma forma de comparação entre suas metades anterior e posterior foi inicialmente proposta no final da década de 1980 / início da de 1990 (MERRI et al., 1989). Desde essa época, contudo, não houve uma diferenciação entre início do intervalo ST e início da onda T propriamente dita para questões de cálculo da simetria. Simetria englobava a razão de toda a parte do intervalo ST anterior a T_a pela parte posterior (PADRINI, 1999; MERRI et al., 1989; LANGLEY et al., 2002).

A abordagem apresentada neste trabalho, usando wavelets, permitiu a extração da onda T do intervalo ao qual ela se insere, de modo que abriu a possibilidade de investigação do impacto relativo ao segmento ST na variável simetria. Assim, foi possível distinguir dois tipos de simetria: a **simetria de repolarização**, razão dos intervalos de repolarização inicial e repolarização tardia (representadas nas metades, do intervalo ST, anterior e posterior a T_a , respectivamente) e a **simetria da onda T**, razão entre as partes da onda T anterior e posterior a T_a .

Também se fez uso da medição das áreas sob trechos do intervalo ST, notadamente segmento ST, parte anterior e posterior da onda T. Baseando-se em um dos princípios da eletrocardiologia – que a amplitude do sinal de ECG é proporcional à massa do músculo cardíaco em despolarização – a medição das áreas, *em princípio*, agrega informação não facilmente disponível apenas com a análise temporal. Por exemplo, uma maior área sob o trecho posterior da onda T significa que uma mudança nos padrões de ativação do músculo cardíaco, ainda que não necessariamente isto se reflita também em um prolongamento da onda T ao longo do tempo.

6.2 Registro dos Dados

O grande obstáculo ao desenvolvimento deste trabalho foi, indubitavelmente, a disponibilidade de dados. Bases de dados eletrocardiográficos internacionais não possuem registros

coletados durante hipoglicemia. Tampouco é prática corrente a coleta de ECG de pacientes admitidos no ambulatório em crise hipoglicêmica. Dados cardíacos durante hipoglicemias noturnas espontâneas em pacientes diabéticos podem, por sua vez, ser registrados em aparelhos tipo Holter ou outro tipo de hardware dedicado desenvolvido. Entretanto tal abordagem resulta em um pequeno número de medidas de glicose, não sendo recomendável para pesquisas com metodologias ainda não consagradas.

No Brasil ainda há o agravante da cultura vigente na classe dos profissionais da área de saúde. Nenhum dos profissionais de saúde brasileiros consultados sobre a possibilidade de indução de hipoglicemia se demonstrou favorável à idéia. Esta foi considerada até "anti-ética". O procedimento de grampeamento de glicose foi desenvolvido em sua forma original ainda na década de 60 para a quantificação da sensibilidade das células β pancreáticas à glicose. Ajustes foram feitos na década de 70 para a medição da sensibilidade dos tecidos à insulina. As modificações necessárias para a criação segura de um estímulo hipoglicêmico necessário ao estudo da resposta contra-regulatória datam de meados da década de 80 (DEFRONZO et al., 1979; SHERWIN, 1993). Em outras palavras, há mais de 20 anos esta é uma metodologia de uso corrente na pesquisa científica.

Não obstante essa desinformação, este procedimento não é de fácil incorporação à rotina de uma instituição. É uma metodologia que possui um custo considerável em tempo de procedimento, material empregado, uso de mão-de-obra qualificada. Tais razões foram alguns dos pontos-chave na decisão de estada no Reino Unido por um ano. Não seria exagero dizer que a Inglaterra já possui uma certa tradição e uma cultura favorável a este procedimento como ferramenta para o estudo do diabetes mellitus.

Visando aumentar a quantidade de dados disponíveis foi aberta uma segunda via de coleta: o teste de estresse insulínico. O teste de estresse insulínico é um procedimento devidamente incorporado na rotina clínica sendo utilizado, por exemplo, para aferir se o indivíduo possui uma resposta ao estresse intacta no eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal após certos procedimentos cirúrgicos. Neste caso, consiste basicamente na indução de hipoglicemia via a infusão de insulina intravenosa e no monitoramento da subsequente resposta de cortisol à hipoglicemia.

Este procedimento não é comumente utilizado com o objetivo de registros eletrocardiográficos, mas resultou em dados de ótima qualidade e resultados publicados internacionalmente. Por questões clínicas, contudo, a quantidade de indivíduos potencialmente disponíveis para este tipo de coleta foi bastante reduzida na prática. Anteriormente ao teste de estresse insulínico, todos os indivíduos selecionados eram submetidos a uma triagem feita com a medição da sua resposta regulatória à ingestão de uma dose de açúcar (o *glucose stress test*). E apenas aqueles com resultado insatisfatório prosseguiam à etapa seguinte, esta sim necessária para o registro dos dados.

O uso de dados coletados durante o exercício físico provém da experiência anterior do grupo de pesquisa inglês ao qual estava locado durante o doutorado-sanduíche. Trabalhos anteriores (BERNARDO et al., 2001; LANGLEY et al., 2002) ressaltam as mudanças na onda T após o exercício físico mas havia a questão se a velocidade de surgimento das alterações cardíacas era diferente da reversão das mesmas. O teste desta hipótese permitiria verificar o comportamento do algoritmo desenvolvido para a análise da repolarização ventricular, aferindo sua capacidade de realmente registrar situações clínicas semelhantes às possivelmente encontradas durante hipoglicemia. Os sinais da base de dados existente, contudo, eram extremamente ruidosos, impossibilitando qualquer análise morfológica durante o exercício.

Outros dados foram coletados a um regime de exercício menos estenuante. A análise destes resultados (relatados neste texto) demonstrou que o protocolo de coleta utilizado anteriormente – com um regime de exercícios de alta intensidade na esteira – favorecia o surgimento de fontes de ruído muscular, ambiental e dos eletrodos que, no total, se sobrepunham ao sinal eletrocardiográfico desejado. Foram, então, estudados os protocolos de regime de esteira mais difundidos para se determinar o mais adequado. Optou-se no fim pela criação de um protocolo próprio: de intensidade moderada, respeitando os limites da reserva de VO_2 de cada indivíduo, com cada etapa normalizada em equivalentes metabólicos para permitir a comparação com outros protocolos. Por causa do aporte de dados provenientes dos testes de estresse insulínico e do grampeamento de glicose e a ênfase dada ao processamento destes, este protocolo não foi posto em prática na ocasião. Como consequência, apenas os resultados iniciais são retratados nesta tese.

O ECG simulado foi usado inicialmente como metodologia de aferição e avaliação do algoritmo desenvolvido, antes do uso em sinais registrados de pacientes reais.

6.3 Exercício Físico

Os segmentos ST corrigido (STc) medidos a uma mesma frequência cardíaca (FC) são bastante diferentes após o exercício físico. Existe uma tendência de retorno ao valor original (medido no ECG em repouso antes da atividade), mas a uma velocidade de crescimento menor do que a velocidade de queda registrada.

Essas diferentes velocidades resultam em uma área interna à curva dos dados desenhados em um gráfico STc vs FC (tipo *scatter plot*). Esta área é conceitualmente semelhante ao gráfico de histerese na indução magnética em materiais ferromagnéticos. Em outras palavras, a histerese do segmento STc indica que o valor de STc a uma dada FC depende das FC anteriormente registradas.

Em sistemas biológicos, essa histerese do STc concorda teoricamente muito bem com a propriedade de memória cardíaca, que poderia ser conceituada como:

"A resposta do coração a um estímulo, por exemplo uma taxa de estimulação e ativação específica, não depende simplesmente do estímulo, mas também dos padrões prévios de ativação elétrica."(LIBBUS; ROSENBAUM, 2002)

Algumas considerações devem, contudo, ser feitas sobre a aplicação do conceito de histerese na eletrocardiologia. Histerese no intervalo QT já foi constatada, sendo este um dos fatores que dificultam a correta criação do QTc (ou seja, a normalização do QT pela frequência cardíaca). Os padrões encontrados na relação QT/RR exibiriam não só uma variabilidade interpessoal mas até mesmo uma variabilidade intra-pessoal (BATCHVAROV; MALIK, 2002).

O intervalo QT apresentaria, inclusive, dois tipos de histerese: *recovery hysteresis* e *lag hysteresis* (HODGES, 1997). **Recovery hysteresis** é observada quando o indivíduo se recupera do exercício físico ou de manobras como imersão da face em água fria ou inclinação da

cabeça enquanto deitado em posição supino dorsal (do inglês *head-up tilt*). Nestes casos, o intervalo QT registrado durante a recuperação é menor do que aquele registrado a um mesmo intervalo RR durante a manobra ou exercício. **Lag hysteresis**, por sua vez, acontece porque a adaptação do intervalo QT a mudanças abruptas do ritmo cardíaco não é instantânea, demorando cerca de 2 minutos em média (BLANCHE; COUMEL, 2001). A correção do intervalo QT pela fórmula de Bazett, com tais considerações em mente, seria então recomendada apenas para frequências cardíacas entre 60 e 100 batimentos por minuto (HODGES, 1997).

O pequeno número de indivíduos é uma limitação na inferência de conclusões a uma população em geral. O grande número de batimentos analisados em cada indivíduo, todavia, permite a discussão sobre cada sujeito isoladamente.

A histerese do intervalo QT, conforme definida acima, não aparenta representar um papel preponderante nesses dados. Especialmente no que tange ao indivíduo 01, onde a análise do gráfico (Figura 5.7) mostra as velocidades de diminuição e recuperação do intervalo QT são bastante semelhantes, juntamente com um intervalo QTc correspondente de comportamento constante.

6.4 Teste de Estresse Insulínico

Acredita-se que todas as alterações eletrocardiográficas relatadas durante o teste de estresse estão relacionadas à resposta contrarregulatória à hipoglicemia. Cabe ressaltar que hipoglicemia é, por si só, uma das situações clínicas mais estressantes para o organismo (PARAMORE et al., 1999): a resposta contrarregulatória é baseada na secreção de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), glucagon, cortisol, ativação simpática e na interrupção da secreção de insulina endógena pelo pâncreas.

A adrenalina exerce uma grande influência no metabolismo do miocárdio: aumentando a frequência cardíaca, a contratilidade e promovendo o fluxo de potássio para o interior das células (PARAMORE et al., 1999; LEE et al., 2003). Essa resposta adrenérgica seria responsável pela diminuição do intervalo RR – especialmente na fase de recuperação – e pelo aumento

da amplitude do complexo QRS. Deste modo, seria também responsável pelo crescimento monotônico registrado na razão entre os valores de pico QRS/T mesmo quando a amplitude da onda T retorna a valores próximos do seu estado anterior ao teste.

Segundo o modelo elétrico proposto por (BERNARDO et al., 2001), o aumento da frequência cardíaca (representado na diminuição de RR) seria um dos fatores por trás da simetria cada vez maior entre as fases de repolarização inicial (segmento ST e TS juntos) e repolarização tardia (TD). Isto está de acordo com a observação de que a Simetria de Repolarização (RepSim) possui valor próximo a 1 praticamente em toda a etapa de recuperação do teste na qual se observou uma redução significativa de RR (Figuras 5.14 a 5.17): este sempre foi menor do que 700 ms, ao contrário do registrado antes da indução de hipoglicemia (faixa de 750 a 850 ms).

Graças a esse fato, um resultado interessante: RepSim permitia a distinção entre as duas etapas do teste insulínico (fase de infusão insulínica e fase de recuperação) mas não a diferenciação entre as faixas de glicemia normal e hipoglicemia severa em cada uma dessas etapas. Valores medidos à mesma glicemia eram bastante diferentes, dependentes do RR associado (*e.g.*, a 4,50 mmol/L tem-se RepSim = 0,95 para RR = 660 ms e RepSim = 1,40 para RR = 760 ms).

6.5 Caracterização da Hipoglicemia pelo ECG

Os dados relatados nesta tese provenientes dos arquivos de Holter são todos obtidos na derivação V4 pois derivações unipolares são geralmente mais imunes a artefatos de movimento dos membros do que as derivações bipolares. Ao mesmo tempo, a derivação V4 possui um complexo QRS tipicamente monofásico e não bifásico como ocorre geralmente nas precordiais V2-V3. QRS bifásicos poderiam se tornar uma fonte adicional de erro ou viés no cálculo da razão de pico QRS/T durante a etapa de extração de parâmetros.

As alterações na repolarização ventricular apresentadas pelos indivíduos diabéticos durante o grampeamento de glicose (Tabela 5.8) – das quais o achatamento e as mudanças na

simetria da onda T são as mais visualmente distinguíveis (Figuras 5.20 e 5.21 – se encontram bem de acordo com as descrições qualitativas na literatura científica (Tabela 2.5, página 24).

Tais registros bibliográficos nunca foram detalhados, contudo, sobre o impacto dessas alterações no auxílio à detecção de hipoglicemia pelo ECG. Apenas os intervalos QT e QTc foram avaliados a esse respeito, sendo concluído que tais medidas por si só são insuficientes (HARRIS et al., 2000). Até o presente momento, existem registros quantitativos detalhados sobre alterações morfológicas da onda T devidas ao exercício físico (LANGLEY et al., 2002; BERNARDO et al., 2001) mas não dados quantitativos publicados sobre alterações relacionadas à hipoglicemia, o que impede a comparação dos resultados aqui relatados.

A análise linear de discriminantes produziu resultados interessantes no tocante ao grau de relevância dos descritores utilizados na caracterização da hipoglicemia. Independentemente do número de descritores (7 ou 12), entre os fatores considerados com maior habilidade de discriminação entre os estados de hipoglicemia e normoglicemia sempre houveram fatores temporais (*e.g.*, STc ou \overline{STc}), fatores considerados morfológicos (*e.g.*, Area(TS) e TSim) e fatores de amplitude (*e.g.*, T_{Max}).

Deste modo, o formalismo estatístico vem justificar o conceito originalmente formado a partir dos estudos fisiológicos e da revisão de literatura: que o auxílio do ECG na detecção de hipoglicemia envolve uma análise mais completa do que apenas medição do QT ou RR, envolvendo fatores morfológicos, temporais e de magnitude.

Cabem aqui algumas considerações sobre a metodologia de análise linear de discriminantes. Este método de classificação é sensível à probabilidade inicial de um evento pertencer ou não a uma dada categoria. Em outras palavras, em se tratando de grupos com diferentes números de casos e, conseqüentemente, diferentes probabilidades, tal fato deve ser levado em consideração na execução da análise.

A Tabela 5.9 descreve as conseqüências dessas considerações na efetividade de discriminação dos modelos criados: o uso de probabilidades proporcionais ao tamanho dos grupos

de dados acarretou um ligeiro incremento na performance geral (as chances³ de se detectar corretamente um batimento cardíaco pertencente à classe hipoglicêmica subiram de 2,61:1 para 3,27:1), um aumento de 20,09% na especificidade com uma concomitante queda de 36,68% na sensibilidade associada.

Aparentemente desabonadores, estes fatos permitem o surgimento de considerações sobre a viabilidade do uso exclusivo do ECG como elemento de diagnóstico de hipoglicemia. Relembrando conceitos de sensibilidade e especificidade (SANTOS, 2001): testes muito sensíveis são utilizados para afastar a possibilidade de uma dada doença nas fases iniciais de um processo diagnóstico (um resultado negativo virtualmente exclui a possibilidade); testes altamente específicos, por sua vez, são usados para a confirmação de uma hipótese de diagnóstico (um resultado positivo aumenta fortemente a possibilidade).

Tendo isto em mente, qual a aplicabilidade da metodologia aqui desenvolvida? A princípio, qualquer metodologia de detecção indireta de hipoglicemia não teria uso em um Estabelecimento Assistencial de Saúde devido à fácil perspectiva de acesso a um laboratório de análises clínicas ou ainda a extração de sangue via punção digital conforme a necessidade.

Considere-se, entretanto, a seguinte situação hipotética: Um indivíduo recentemente diagnosticado diabético (e portanto com grandes chances de possuir uma resposta contrarregulatória razoavelmente intacta). É interessante que este indivíduo mantenha um registro da frequência de crises hipoglicêmicas, a fim de auxiliar o terapeuta na adequação da medicação e/ou dieta ao regime de vida do paciente. Contudo, é bastante razoável esperar que tal indivíduo não saiba reconhecer os sintomas associados a uma hipoglicemia, dado ao grande número de sintomas possíveis e a alta variabilidade entre indivíduos.

Nesta situação, uma metodologia de detecção de hipoglicemia baseada no ECG poderia ser acoplada a aparelhos do tipo Holter, que o paciente usaria para aprender a associar os sintomas ao quadro hipoglicêmico. Caso o paciente não seja auto-suficiente, tal sistema também poderia servir de alarme à enfermeira/familiar que lhe assiste.

³Ao contrário do que pode parecer, não se incorre em nenhuma falta conceitual ao se usar o termo "chances", tradução literal do original inglês *odds*. O termo utilizado, "Razão de Probabilidades", é a opção de tradução (também correta) na bibliografia consultada sobre epidemiologia clínica (SANTOS, 2001).

Hipoglicemias noturnas são outro foco útil para tal estratégia de monitoração. Sua frequência deve ser monitorada pois são capazes de reduzir as defesas contrarregulatórias a uma hipoglicemia subsequente, induzindo hipoglicemias assintomáticas (*hypoglycaemia unawareness*). É óbvio ressaltar que durante o sono, o paciente não reconhece os sintomas de uma hipoglicemia, mas nem tão óbvia assim foi a constatação de que lanches noturnos não são uma proteção eficaz (MCCALL, 2002).

A análise de discriminantes (Tabela 5.9) demonstrou que o aumento no número de descritores não é acompanhado por um incremento de mesma magnitude nos indicadores de performance. O aumento substancial na quantidade de descritores (de 7 para 12, cerca de 71,43%) acarreta incrementos de apenas 3,82 e 1,79% na sensibilidade e especificidade, respectivamente. O grande aumento na especificidade (em torno de 20%) obtido quando se alteraram as probabilidades iniciais foi acompanhado por uma concomitante redução na sensibilidade da mesma ordem de magnitude (aproximadamente 36%). Não sendo possível então altas especificidade e sensibilidade, que requisitos são necessários ?

Não há respostas simples ou fáceis a essa pergunta. Em um compromisso entre baixa sensibilidade e baixa especificidade é mais interessante ao profissional de saúde que seu paciente seja alertado a uma frequência desnecessariamente maior do que a real de uma hipoglicemia (alto número de falsos-positivos, baixa especificidade) ou minimizar a possibilidade de que um quadro hipoglicêmico seja ignorado (alto número de falsos-negativos, baixa sensibilidade)? E o que pensa o paciente a esse respeito?

Como resposta alternativa a esse problema, foi trabalhada uma terceira via de solução. O uso dos mesmos conjuntos de descritores em modelos de classificação individuais, cujos indicadores de performance se encontram na Tabela 5.10. Com exceção do indivíduo B, os resultados foram em muito superiores à classificação anterior, com todos os pacientes agregados.

Em todos os indivíduos, o uso de 12 descritores em vez de 7 também proporcionou uma melhora na distinção entre batimentos coletados em hipoglicemia ou durante normoglicemia. Mas a magnitude desta melhoria não foi de forma alguma constante, e sim dependente do

indivíduo em questão. Sensibilidade e especificidade superiores a 90% foram obtidas em várias ocasiões, de modo que a razão de probabilidades se tornou, na prática, a maneira mais direta de se mensurar o incremento obtido pois ela permite relativizar a sensibilidade de cada topologia com o número de falsos-positivos detectados⁴ (Tabela 5.10).

Como extremos temos o indivíduo C, no qual todos os indicadores (sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo) são superiores a 90%. Em tal indivíduo, as chances de um batimento registrado em hipoglicemia ser corretamente classificado como tal são de 76 para 1. Em outras palavras, 76 a cada 77 batimentos são classificados com acerto, uma taxa de acerto de 98,7%. Comparado a este, o indivíduo B apresenta números bem modestos: 3 em cada 4 batimentos serão classificados corretamente, uma taxa de acerto de "apenas" 75%.

Acredita-se que tal intervariabilidade registrada no estudo seja devida às diferentes magnitudes de resposta contrarregulatória apresentada em cada um dos pacientes da amostra, visto que em indivíduos diabéticos esta se deteriora progressivamente com o passar dos anos. Contudo, esta hipótese não pode ser demonstrada pois não foram coletados dados sobre concentrações hormonais (adrenalina, glucagon) e iônicas (potássio) durante o grampeamento de glicose.

⁴vide item 4.3.2 no Capítulo 4 para maiores informações.

Capítulo 7

Conclusões

Esta tese descreveu o desenvolvimento de um algoritmo para a análise da repolarização ventricular baseado em transformada wavelet. Para tanto, sinais de ECG simulado foram utilizados no ajuste do processamento; sinais coletados durante o exercício físico testaram a capacidade do algoritmo em acompanhar a dinâmica normal da repolarização ventricular. Eletrocardiogramas registrados durante o teste de estresse insulínico permitiram aferir a capacidade dos parâmetros extraídos em rastrear as mudanças na repolarização ventricular durante hipoglicemia.

Os resultados obtidos com o grampeamento de glicose demonstraram a possibilidade de uma metodologia baseada exclusivamente na análise do ECG permitir a detecção de hipoglicemia, desde que sejam respeitadas as variações interindividuais. A busca por um classificador aplicável a várias pessoas resulta em uma perda de efetividade com seus resultados ficando muito aquém dos observados em uma análise restrita a cada indivíduo separadamente.

O uso de técnicas de Análise Fatorial permitiu identificar variáveis redundantes. De 17 parâmetros calculados inicialmente, 12 representam 99,97% da informação. Destes, apenas 7 são capazes de carregar 96,37% de toda a variação apresentada no sinal eletrocardiográfico ao longo das faixas de hipoglicemia e normoglicemia.

Em acordo com a teoria estudada e a revisão bibliográfica feita, estes parâmetros não são

apenas intervalos temporais, mas também fatores morfológicos obtidos no estudo da forma da onda T. São eles: intervalo e segmento STc, o intervalo RR, a razão entre os valores de pico QRS/T, a amplitude de pico da onda T (T_a), a simetria de repolarização (RepSim) e a área sob a parte anterior da onda T (Area(TS)).

A metodologia relatada nesta tese possibilitou a distinção de trechos da repolarização ventricular cujos extremos são de difícil detecção pelos métodos tradicionais. A transformada wavelet utilizada permitiu não só a detecção dos pontos finais do complexo QRS (ponto J) e da onda T, mas também delimitou o início desta mesma onda.

Permitiu assim a extração da onda T como um todo do intervalo ST ao qual ela está inserida utilizando-se para a definição dos limites, faz-se mister ressaltar, não de relações trigonométricas quaisquer com a linha de base (como nos métodos tradicionais) mas apoiando-se no comportamento dinâmico do sinal de ECG e suas variações ao longo das diferentes bandas de frequência.

Esta delimitação da onda T, por sua vez, foi de grande significância pois é responsável direta pela criação de 3 dos 7 fatores (\overline{STc} , RepSim e Area(TS)) que descrevem 96,37% da variação total apresentada pelo ECG entre os estados de hipoglicemia e normoglicemia. Os parâmetros extraídos são ainda de clara associação fisiológica, permitindo a aplicação futura da metodologia desenvolvida na análise de outras situações clínicas que envolvam mudanças na repolarização ventricular (*e.g.* exercício físico, deficiências iônicas).

Ao fazer uso de análise de componentes principais e análise de fatores, por sua vez, este estudo também contribui para a atual caracterização da hipoglicemia em vistas das suas alterações eletrocardiográficas associadas, não só na geração de um modelo descritor propriamente dito como na determinação da relevância individual de cada um dos vários parâmetros associados.

Uma vez este conjunto descritor definido, estão preenchidos os pré-requisitos necessários para considerações sobre a viabilidade técnica e clínica de um detector de hipoglicemia baseado apenas no eletrocardiograma e seu desempenho. Considerações que são um passo essencial na direção do desenvolvimento futuro de um detector de hipoglicemia útil para:

- Aumentar a adesão do paciente recém-diagnosticado diabético ao tratamento insulínico;
- Educar o paciente no reconhecimento dos seus próprios sintomas de uma crise hipoglicêmica;
- Alertar sobre a iminência de uma crise em situações nas quais a coleta sangüínea (via intravenosa ou punção digital) para monitoração não é recomendável ou de fácil execução.

Abrem-se novas portas para a continuidade da pesquisa dos efeitos da hipoglicemia no eletrocardiograma: esta pode ser efetuada se utilizando do teste de estresse insulínico como procedimento para coleta de dados. Apesar de não ser considerado o padrão-ouro (como o procedimento de grampeamento de glicose), o teste de estresse se revelou capaz de prover dados eletrocardiográficos e medições de glicemia de boa qualidade e em quantidade. Também é perfeitamente adaptável às condições brasileiras, não exigindo tantos recursos materiais e humanos.

7.1 Trabalhos Futuros

Como uma etapa posterior, a análise destes dados utilizando-se uma spline quádrupla (a 1ª derivada de uma spline cúbica) como função wavelet pode representar grande melhora no custo computacional desta abordagem. Desenvolvendo-se o algoritmo em linguagem C/C++, splines são mais fáceis de implementar do que Gaussianas sem serem esperadas grandes modificações no algoritmo descrito nesta tese.

A implementação do protocolo de coleta de dados na esteira desenvolvido permitiria o registro de sinais eletrocardiográficos para a análise quantitativa detalhada das alterações na repolarização cardíaca durante e após o exercício físico. Essas variações permitiriam o melhor mapeamento não só das relações QT/RR como também da histerese de quaisquer outros indicadores da repolarização ao longo das diferentes frequências cardíacas.

Uma outra ramificação seria a adaptação do algoritmo desenvolvido à detecção do início, fim e valores de pico do complexo QRS e onda T em RMS ECG. Segundo Lux et al. (1999), tais variáveis refletem o tempo médio de recuperação do epicárdio (RT) e sua dispersão, o tempo de ativação médio (AT) e o intervalo médio de ativação e recuperação (ARI) das células cardíacas.

Em relação a hipoglicemia e ECG, o próximo passo seriam estudos com procedimentos de grampeamento de glicose nos quais também haja medição das concentrações dos principais hormônios e íons envolvidos na resposta contrarregulatória. Tais dados são essenciais no entendimento das relações entre as alterações macroscópicas presenciadas no ECG e aquelas ocorridas a nível celular, presentemente quantificadas nos modelos de canais iônicos e receptores hormonais.

Referências Bibliográficas

ADDISON, P. S. et al. Finding coordinated atrial activity during ventricular fibrillation using wavelet decomposition. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, v. 21, n. 1, p. 58–61, 2002.

AFONSO, V. X. Biomedical digital signal processing. In: _____. [S.l.]: Prentice Hall, 1995. cap. ECG QRS Detection, p. 236–264.

AKANSU, A. N. et al. Wavelet and subband transforms: Fundamentals and communication applications. *IEEE Communications Magazine*, p. 104–115, 1997.

AKAY, M. *Detection and Estimation Methods for Biomedical Signals*. San Diego: Academic Press, 1996.

AL-KHATIB, S. M. et al. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*, v. 289, n. 16, p. 2120–2127, 2003.

ALBERTS, B. et al. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd. ed. New York: Garland, 1994.

AMIEL, S. A. Hypoglycaemia avoidance – technology and knowledge. *The Lancet*, v. 352, p. 502–503, 1998.

ANDERSON, M. E. et al. Cardiac repolarization: current knowledge, critical gaps and new approaches to drug development and patient management. *American Heart Journal*, v. 144, p. 769–781, 2002.

ANDERSON, R. H. Diseases of the heart. In: _____. [S.l.]: Baillière Tindal, 1989. cap. Cardiac Morphology, p. 1–23.

ANTONI, H. Comprehensive human physiology. In: _____. [S.l.]: Springer, 1996. v. 2, cap. Electrophysiology of the Heart at the Single Cell Level and Cardiac Rhythmogenesis, p. 1825–1842.

ANTONI, H. Comprehensive human physiology. In: _____. [S.l.]: Springer, 1996. v. 2, cap. Electrocardiography, p. 1843–1855.

BATCHVAROV, V.; MALIK, M. Individual patterns of QT/RR relationship. *Cardiac Electrophysiology Review*, Países Baixos, v. 6, p. 282–288, 2002.

BENTLEY, P. M.; MCDONNELL, J. T. E. Wavelet transforms: and introduction. *Electronics & Communication Engineering Journal*, p. 175–186, 1994.

BERNARDO, D. di; LANGLEY, P.; MURRAY, A. Effect of changes in heart rate and in action potential duration on the electrocardiogram t wave shape. *Physiologic Measurement*, Reino Unido, v. 23, p. 355–364, 2001.

BERNARDO, D. di; MURRAY, A. Explaining the t-wave shape in the ecg. *Nature*, v. 403, p. 40, 2000.

BERNER, R. M.; LEVY, M. N. *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

BLANCHE, P. M.; COUMEL, P. Risk of arrhythmia and sudden death. In: _____. London: BMJ Publishing Group, 2001. cap. T Wave dynamicity, p. 249–255.

BRUCE, A.; DONOHO, D.; GAO, H.-Y. Wavelet analysis. *IEEE Spectrum*, p. 26–35, 1996.

BURKE, M. J.; NASOR, M. Wavelet analysis of the timing of individual components of the ECG signal. In: *Proceedings of IEEE*. [S.l.: s.n.], 2001. p. 1037–1040.

CAMPBELL, I. Dead in bed syndrome: A new manifestation of nocturnal hypoglycaemia? *Diabetic Medicine*, v. 8, p. 3–4, 1991.

CHAKRABARTI, C.; VISHWANATH, M.; OWENS, R. M. IEEE technology update series on signal processing technology and applications. In: _____. [S.l.]: IEEE, 1995. cap. Architectures for Wavelet Transforms.

CHAZAL, P. de; CELLER, B. G.; REILLY, R. B. Using wavelet coefficients for the classification of the electrocardiogram. In: *Proceedings of the 22nd Annual EMBS International Conference*. [S.l.: s.n.], 2000. p. 64–67.

CHELLIAH, Y. R. Ventricular arrhythmias associated with hypoglycaemia. *Anaesthesia & Intensive Care*, v. 28, n. 6, p. 698–700, 2000.

CLARK Jr., J. W. Medical instrumentation - application and design. In: _____. 3a. ed. New York: J. Wiley and Sons, 1998. cap. The Origin of Biopotentials, p. 121–182.

COUDERC, J. P. et al. Detection of abnormal time-frequency components of the QT interval using a wavelet transformation technique. *Computers in Cardiology*, v. 24, p. 661–664, 1997.

CRYER, P. E.; DAVIS, S. N.; SHAMOON, H. Hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes Care*, v. 26, n. 6, p. 1902–1912, 2003.

CRYER, P. E.; POLONSKY, K. S. Williams textbook of endocrinology. In: _____. 9a. ed. [S.l.]: W.B. Saunders Company, 1998. cap. Glucose Homeostasis and Hypoglycaemia, p. 939–971.

DAI, W.-W. et al. Processing and analysis of ECG signal using nonorthogonal wavelet transform. In: *Proceedings of the 20th Annual International Conference of IEEE-EMBECS*. [S.l.: s.n.], 1998.

DARBAR, D. et al. Epinephrine-induced changes in serum potassium and cardiac repolarization and effects of pretreatment with propranolol and diltiazem. *The American Journal of Cardiology*, v. 77, p. 1351–1355, 1996.

DAUBECHIES, I. Advances in spectrum analysis and array processing. In: _____. [S.l.]: Prentice Hall, 1991. cap. The Wavelet Transform: A Method for Time-Frequency Localization, p. 366–417.

- DAVIS, S. N. et al. Effects of differing durations of antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in normal humans. *Diabetes*, v. 49, p. 1897–1903, 2000.
- DEFRONZO, R. A.; TOBIN, J. D.; ANDRES, R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology*, v. 237, n. 3, p. E214–23, 1979.
- DESOUZA, C. et al. Association of hypoglycaemia and cardiac ischemia - a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care*, v. 26, n. 5, p. 1485–1489, 2003.
- DOKUR, Z.; ÖLMEZ, T.; YAZGAN, E. Comparison of discrete wavelet transform wavelet and fourier transforms for ECG beat classification. *Electronics Letters*, v. 35, n. 18, p. 1502–1504, 1999.
- DRAGOTTI, P. L.; VETTERLI, M. Wavelet footprints: Theory, algorithms, and applications. *IEEE Transactions on Signal Processing*, v. 51, n. 5, p. 1306–1323, 2003.
- DREWS, G. Comprehensive human physiology. In: _____. [S.l.]: Springer, 1996. v. 2, cap. Endocrine Pancreas, p. 1345–1368.
- DUBIN, D. *Interpretação Rápida Do ECG*. 3a. ed. Rio de Janeiro: Publicações Médicas, 1992.
- ECKERT, B.; AGARDH, C.-D. Hypoglycaemia leads to an increased QT interval in normal men. *Clinical Physiology*, v. 18, n. 6, p. 570–575, 1998.
- FISHER, B. M.; FRIER, B. M. Hypoglycaemia and diabetes: Clinical and physiological aspects. In: _____. [S.l.]: Edward Arnold, 1993. cap. Haemodynamic responses and functional changes in major organs.
- GALVON, D. The ECG - past, present and future. Apresentação de slides. 1998.
- GANONG, W. F. *Fisiologia Médica*. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 1989.
- GERRITSEN, M. Problems associated with subcutaneously implanted glucose sensors. *Diabetes Care*, v. 23, n. 2, p. 143–144, 2002.

GHEVONDIAN, N.; NGUYEN, H. Low power portable monitoring system of parameters for hypoglycaemic patients. In: *19th International Conference IEEE / EMBS*. [S.l.: s.n.], 1997. p. 1029–1031.

GIMA, K.; RUDY, Y. Ionic current basis of electrocardiographic waveforms. *Circulation Research*, v. 90, p. 889–896, 2002.

GOLDBERGER, A. L. et al. Physiobank, physiotoolkit, and physionet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, v. 101, n. 23, p. e215–e220, 2000. Circulation Electronic Pages: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/101/23/e215>.

GRAPS, A. An introduction to wavelets. *IEEE Computational Science and Engineering*, v. 2, n. 2, 1995.

GUYTON, A. C. *Fisiologia Humana*. 6a. ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara, 1985.

HARRIS, N. D. et al. A portable system for monitoring physiological responses to hypoglycaemia. *Journal of Medical Engineering & Technology*, v. 20, n. 6, p. 196–202, 1996.

HARRIS, N. D. et al. Can changes in QT interval be used to predict the onset of hypoglycaemia in type 1 diabetes? *Computers in Cardiology*, v. 27, p. 375–378, 2000.

HART, B. J. et al. Hyperlipidemia with hypoglycemia reduces myocardial oxygen utilization efficiency but not contractile function during coronary hypoperfusion. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, v. 32, p. 1539–1552, 2000.

HEDGE, G. A.; COLBY, H. D.; GOODMAN, R. L. *Fisiologia Endócrina Clínica*. 1. ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1988.

HELFANT, R. H. Hypokalemia and arrhythmias. *The American Journal of Medicine*, v. 80 (suppl. 4A), p. 13–22, 1986.

HELLER, S. R. Diabetic hypoglycaemia. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 13, n. 2, p. 279–294, 1999.

- HELLER, S. R.; ROBINSON, R. T. C. E. Hypoglycaemia and associated hypokalaemia in diabetes: mechanisms, clinical implications and prevention. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 2, p. 75–82, 2000.
- HERRMANN, F. Scale analysis by the continuous wavelet transform. Apresentação de slides. 2001.
- HODGES, M. Rate correction of the qt interval. *Cardiac Electrophysiology Review*, Boston, v. 3, p. 360–363, 1997.
- HOLDE, K. E. V. *Bioquímica Física*. São Paulo: Edgard Blücher, 1975.
- HWANG, W.-L.; MALLAT, S. Singularidades and noise discrimination with wavelets. *IEEE Transactions on Information Theory*, p. 377–380, 1992.
- INGELMO, J. M. G. et al. Alteraciones electrocardiográficas en la hipoglucemia. *Revista Española de Cardiología*, v. 51, n. 5, p. 404–406, 1998.
- IRELAND, R. H. et al. QT measurement for TU fused ECG morphology as exhibited during hypoglycaemia. In: *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. [S.l.: s.n.], 1998.
- ISHIKAWA, Y.; MOCHIMARU, F. Wavelet theory-based analysis of high frequency, high-resolution electrocardiograms: A new concept for clinical uses. *Progress in Biomedical Research*, v. 7, n. 3, p. 179–184, 2002.
- JOSLIN. *Manual Do Diabetes de Joslin*. 11. ed. São Paulo, 1983.
- JUNGERMANN, K.; BARTH, C. A. Comprehensive human physiology. In: _____. [S.l.]: Springer, 1996. v. 2, cap. Energy Metabolism and Nutrition, p. 1425–1458.
- KADAMBE, S.; MURRAY, R.; BOURDREAUX-BARTELS, G. F. Wavelet transform-based QRS complex detector. *IEEE Transactions of Biomedical Engineering*, v. 46, n. 7, p. 838–848, 1999.
- KAMIJO, Y. et al. Myocardial infarction with acute insulin poisoning: A case report. *Angiology*, v. 51, n. 8, p. 689–693, 2000.

- KARAM, J. H.; YOUNG, C. W. Basic & clinical endocrinology. In: _____. Connecticut: Appleton & Lange, 1994. cap. Hypoglycaemic Disorders, p. 635–649.
- KLONOFF, D. C. Noninvasive blood glucos monitoring. *Diabetes Care*, v. 20, n. 3, p. 433–437, 1997.
- KOHLER, B.-U.; HENNING, C.; ORGLMEISTER, R. The principles of software QRS detection. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, v. 21, n. 1, p. 42–57, 2002.
- KRAHN, A. D.; KLEIN, G. J.; YEE, R. Hysteresis of the RT interval with exercise: A new marker for the long-QT syndrome? *Circulation*, v. 96, n. 5, p. 1551–1556, 1997.
- LACERDA, S. N. L. D. *Diabetes Mellitus Na Prática Médica*. Rio de Janeiro: Pirâmide Livro Médico, 1988.
- LANGLEY, P.; BERNARDO, D. di; MURRAY, A. Quantification of t wave shape changes following exercise. *PACE*, v. 25, n. 8, p. 1230–1234, 2002.
- LANGLEY, P.; MURRAY, A. Comparison of manual and automatic QT dispersion measurements in clinical groups. *Computers in Cardiology*, v. 28, p. 645–648, 2001.
- LATARJET, M.; LIARD, A. R.; LIARD, A. R. *Anatomia Humana*. 2a. ed. [S.l.]: Editora Panamericana, 1996.
- LEAK, D.; STARR, P. The mechanism of arrhythmias during insulin-induced hypoglycemia. *American Heart Journal*, v. 63, n. 5, p. 688–691, 1962.
- LEÃO, M. A. C. *Princípios de Biofísica*. 2a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982.
- LEE, S. et al. Effects of adrenaline and potassium on qtc interval and qt dispersion in man. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 33, p. 93–98, 2003.
- LI, C.; ZHENG, C.; TAI, C. Detection of ECG characteristic points using wavelet transforms. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 42, n. 1, p. 21–28, 1995.

- LIBBUS, I.; ROSENBAUM, D. S. Remodeling of cardiac repolarization: Mechanisms and implications of memory. *Cardiac Electrophysiology Review*, Países Baixos, v. 6, p. 302–310, 2002.
- LILLY. *Diabetes Mellitus*. 7. ed. Indianápolis, 1967.
- LINDSTRÖM, T. et al. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, v. 9, p. 536–541, 1992.
- LIU, D. et al. Arterial, arterialized venous, venous and capillary blood glucose measurements in normal men during hyperinsulinaemic euglycaemia and hypoglycaemia. *Diabetologia*, v. 35, n. 3, p. 287–290, 1992.
- LLOYD-MOSTYN, R. H.; ORAM, S. Modification by propranolol of cardiovascular effects of induced hypoglycaemia. *The Lancet*, p. 1213–1215, 1975.
- LUX, R. L. et al. Noninvasive indices of repolarization and its dispersion. *Journal of Electrocardiology — Suppl.*, v. 32, p. 153–157, 1999.
- LUX, R. L.; HILBEL, T.; BROCKMEIER, K. Electrocardiographic measures of repolarization revisited: Why? what? how? *Journal of Electrocardiology — Suppl.*, v. 34, p. 259–264, 2001.
- MAGNANO, A. R. et al. Autonomic nervous system influences on QT interval in normal subjects. *Journal of the American College of Medicine*, v. 39, n. 11, p. 1820–1826, 2002.
- MALLAT, S. Zero-crossings of a wavelet transform. *IEEE Transactions on Information Theory*, v. 37, n. 4, p. 1019–1033, 1991.
- MALLAT, S. *A wavelet tour of signal processing*. 2. ed. San Diego: Academic Press, 1999.
- MALLAT, S. G. A theory for multiresolution signal decomposition: The wavelet representation. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, v. 11, n. 7, p. 674–693, 1989.
- MALMIVUO, J.; PLONSEY, R. *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. Oxford: Oxford University Press, 1995.

- MANDRUP-POULSEN, T. Diabetes. *BMJ*, v. 316, p. 1221–1225, 1998.
- MARKEL, A.; KEIDAR, S.; YASIN, K. Hypoglycaemia-induced ischaemic ECG changes. *La Presse Medicale*, v. 23, n. 2, p. 78–79, 1994.
- MARQUES, J. L. B. et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabetic Medicine*, v. 14, p. 648–654, 1997.
- MARTÍNEZ, J. P.; OLMOS, S.; LAGUNA, P. Evaluation of a wavelet-based ECG waveform detector on the QT database. *Computers in Cardiology*, v. 27, p. 81–84, 2000.
- MCAULAY, V.; DEARY, I. J.; FRIER, B. M. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabetic Medicine*, v. 18, p. 690–705, 2001.
- MCCALL, A. L. Risk of arrhythmia and sudden death. In: _____. London: BMJ Publishing Group, 2002. cap. Insulin Therapy and Hypoglycemia, p. 193–222.
- MCSHARRY, P. E. et al. A dynamical model for generating synthetic electrocardiogram signals. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 50, n. 3, p. 289–294, 2003.
- MERRI, M. et al. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation*, v. 80, p. 1301–1308, 1989.
- METZGER, M. et al. Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care*, v. 25, n. 7, p. 1185–1191, 2002.
- MIURA, J. et al. An IDDM patient who complained of chest oppression with ischemic changes on ECG in insulin-induced hypoglycaemia. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 39, p. 31–37, 1998.
- MONSOD, T. P. et al. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care*, v. 25, n. 5, p. 889–893, 2002.
- MOUSSY, F. Implantable glucose sensor: Progress and problems. *Proceedings of the IEEE*, p. 270–273, 2002.

- MURRAY, R. K. et al. *Harper: Bioquímica*. 6a. ed. São Paulo: Atheneu, 1990.
- NEUMAN, M. R. Medical instrumentation - application and design. In: _____. 3a. ed. New York: J. Wiley and Sons, 1998. cap. Biopotential Amplifiers, p. 233–286.
- ODEH, M.; OLIVEN, A.; BASSAN, H. Transient atrial fibrillation precipitated by hypoglycaemia. *Annals of Emergency Medicine*, v. 19, n. 5, p. 565–567, 1990.
- OLIVER, M. F. Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *The American Journal of Medicine*, v. 112, p. 305–311, 2002.
- OPPENHEIM, A. V.; SCHAFER, R. W. *Discrete-Time Signal Processing*. [S.l.]: Prentice Hall, 1989.
- PADRINI, R. Mathematical models of the t wave shape. *Cardiac Electrophysiology Review*, Países Baixos, v. 28, n. 6, p. 698–700, 1999.
- PARAMORE, D. S. et al. Hypoglycemia per se stimulates sympathetic neural as well as adrenomedullary activity, but, unlike the adrenomedullary response, the forearm sympathetic neural response is not reduced after recent hypoglycemia. *Diabetes*, v. 48, p. 1429–1436, 1999.
- PARK, K.-Y.; LEE, M.; SOHN, B.-K. Improved recovery characteristics of ISFET glucose sensor using electrolysis method. *Electronics Letters*, v. 37, n. 8, p. 495–497, 2001.
- PARRISH, A. E.; SUGAR, S. J. N.; FAZEKAS, J. F. A relationship between electrocardiographic changes and hypokalemia in insulin-induced hypoglycemia. *American Heart Journal*, p. 815–820, 1952.
- PETERSEN, K.-G.; SHLÜTER, K. J.; LOTHAR, K. Regulation of serum potassium during insulin-induced hypoglycaemia. *Diabetes*, v. 31, p. 615–617, 1982.
- PICKUP, J. C. Preliminary evaluation of a skin conductance meter for detecting hypoglycaemia in diabetic patients. *Diabetes Care*, v. 5, n. 3, p. 326–329, 1982.
- PITZER, K. R. et al. Detection of hypoglycaemia with the GlucoWatch biographer. *Diabetes Care*, v. 24, n. 5, p. 881–885, 2001.

- PRESS, W. H. et al. (Ed.). *Numerical Recipes in C*. [S.l.]: Cambridge University Press, 1992.
- PUIG, M. E. L. *Tratamiento de la Diabetes Mellitus*. 2. ed. Cuba: Instituto Nacional de Endocrinología, 1995.
- REITZ, J. R.; MILFORD, F. J.; CHRISTY, R. W. *Fundamentos Da Teoria Eletromagnética*. Rio de Janeiro: Editora Campus, 1982.
- RIOUL, O.; VETTERLI, M. Signal processing technology and applications. In: _____. [S.l.]: IEEE Technology Update Series, 1995. cap. Wavelets and Signal Processing, p. 85–109.
- ROBINSON, R. T. C. E. et al. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*, v. 52, p. 1469–1474, 2003.
- ROBINSON, R. T. C. E. et al. Changes in cardiac repolarization during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetologia*, v. 47, p. 312–315, 2004.
- RODRÍGUEZ, B. E.; JANÉ, R.; BROOKS, D. H. Ventricular tachycardia risk detection using wavelet decomposition of the signal averaged ECG. *Computers in Cardiology*, v. 27, p. 731–734, 2000.
- ROWLANDS, D. J. Diseases of the heart. In: _____. Londres: Bailliere Tindal, 1989. cap. The Resting Electrocardiogram, p. 146–213.
- RUSKAI, M. B. et al. *Wavelets and their Applications*. [S.l.]: Jones and Bartlett, 1992.
- SAHAMBI, J. S.; N.TANDON, S.; BHATT, R. K. P. Using wavelet transforms for ECG characterization. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, p. 77–83, 1997.
- SANTOS, I. Noções básicas de epidemiologia clínica. In: _____. *Epidemiologia das Doenças Respiratórias*. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. cap. 2, p. 27–43.
- SANTOSO, L.; MAREELS, I. M. Y. Managing type 1 diabetes mellitus in ambulatory patients. In: *Proceedings of the 39th IEEE Conference in Decision and Control*. [S.l.: s.n.], 2000. p. 4859–4864.

- SCHWARTZ, P. J. et al. Prolongation on the qt interval and the sudden infant death syndrome. *The New England Journal of Medicine*, v. 338, n. 24, p. 1709–1714, 1998.
- SENHADJI, L. et al. Comparing wavelet transforms for recognizing cardiac patterns. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, v. 14, n. 2, p. 167–173, 1995.
- SHERWIN, R. S. Evaluation of hypoglycaemic counterregulation using a modification of the andres glucose clamp. *Experimental Gerontology*, v. 28, p. 371–380, 1993.
- SHIMADA, R. et al. Arrhythmia during insulin-induced hypoglycaemia in a diabetic patient. *Archives of Internal Medicine*, v. 144, p. 1068–1069, 1984.
- SÖNKSEN, P. H. Endocrine disorders: A guide to diagnosis. In: _____. [S.l.]: Marcel Dekker, 1984. cap. Diabetes Mellitus, p. 507–531.
- SPYER, G. et al. Hypoglycaemic counter-regulation at normal blood glucose concentrations in patients with well controlled type-2 diabetes. *The Lancet*, v. 356, p. 1970–1974, 2000.
- TATTERSALL, R. B.; GILL, G. V. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabetic Medicine*, v. 8, p. 49–58, 1991.
- TORRENCE, C.; COMPO, G. P. A practical guide to wavelet analysis. *Bulletin of the American Meteorological Society*, v. 79, n. 1, p. 61–78, 1998.
- UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *The Lancet*, v. 352, p. 837–853, 1998.
- UNSER, M.; ALDROUBI, A. A review of wavelets in biomedical applications. In: *Proceedings of IEEE*. [S.l.: s.n.], 1996. p. 626–638.
- UNSER, M.; BLU, T. Wavelet theory demystified. *IEEE Transactions on Signal Processing*, v. 51, n. 2, p. 470–483, 2003.
- UPDIKE, S. J. et al. A subcutaneous glucose sensor with improved longevity, dynamic range and stability of calibration. *Diabetes Care*, v. 23, n. 2, p. 208–214, 2000.

- VETTERLI, M.; HERLEY, C. Wavelets and filter banks: Theory and design. *IEEE Transactions of Signal Processing*, v. 40, n. 9, p. 2207–2232, 1992.
- VIITASALO, M. et al. Ambulatory electrocardiographic evidence of transmural dispersion of repolarization in patients with long-QT syndrome type 1 and 2. *Circulation*, v. 106, p. 2473–2478, 2002.
- VIRGÍLIO, V. D. et al. ECG fiducial points detection through wavelet transform. In: *IEEE-EMBEK and CMBEC*. [S.l.: s.n.], 1995.
- WAREHAM, N. J.; O'RAHILY, S. The changing classification and diagnosis of diabetes. *BMJ*, v. 317, p. 359–360, 1998.
- WILSON, D. M. et al. Chemical sensors for portable, handheld field instruments. *IEEE Sensors Journal*, v. 1, n. 4, p. 256–274, 2001.
- WONG, S. et al. QT interval time frequency analysis using haar wavelet. *Computers in Cardiology*, v. 25, p. 405–408, 1998.
- YAN, G.-X.; ANTZELEVITCH, C. Cellular basis for the normal t wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation*, v. 98, n. 18, p. 1928–1936, 1998.
- ZABEL, M.; MALIK, M. Practical use of t wave morphology assessment. *Cardiac Electrophysiology Review*, Países Baixos, v. 6, p. 316–322, 2002.
- ZHANG, L. et al. Spectrum of st-t-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-qt syndrome. *Circulation*, v. 102, p. 2849–2855, 2000.
- ZIMMET, P.; ALBERT, K. G. M. M.; SHAW, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, v. 414, p. 782–787, 2001.

Apêndice A

Eletrocardiografia

An instrument takes its true value not so much from the work it possibly might do but from the work it really does.

Einthoven - 1922

O eletrofisiologista alemão Willem Einthoven lançou as bases da moderna eletrocardiografia através de suas pesquisas publicadas entre 1908 e 1913. A frase que inicia este apêndice, por sua vez, foi dita quando lhe interpelaram sobre o galvanômetro de fio – instrumento de sua invenção que permitiu o registro do eletrocardiograma com fidelidade e exatidão admiráveis àquela época. Mas esta frase é extensível a toda a eletrocardiologia, cujo valor adquirido ao longo do século XX é inquestionável.

Poderia-se, fisicamente, situar a eletrocardiologia como o estudo das superfícies equipotenciais geradas pela atividade elétrica cardíaca. Entretanto, tal visão é uma simplificação da amplitude deste campo da medicina. No estudo do coração os fatores químicos, elétricos e mecânicos que influenciam o eletrocardiograma traçado são intimamente correlatos. Assim, de modo algum a análise do ECG pode ser associada somente ao atual estado elétrico do miocárdio. Ela é, antes de tudo, um verdadeiro retrato do estado clínico cardíaco atual em todos os seus aspectos: dimensões físicas, deficiências eletrolíticas (estado nutricional), e existência ou não de disfunções anatômicas ou fisiológicas (Figura A.1).

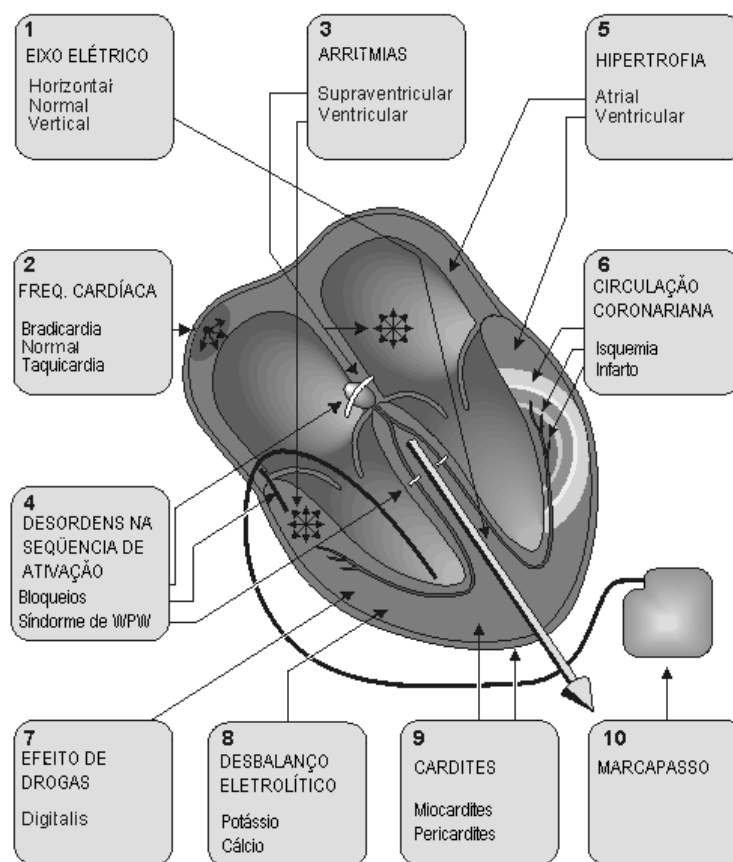


Figura A.1: Diferentes aplicações do diagnóstico por eletrocardiografia. Adaptado de Mal-mivuo e Plonsey (1995).

Este apêndice pretende reunir uma base de conhecimentos – obviamente incompleta devido à extensão do tema – abrangente o suficiente que permita o entendimento básico dos mecanismos envolvidos na geração do eletrocardiograma. Inicialmente é preciso recordar a fisiologia da gênese dos potenciais elétricos (de repouso e de ação) das células cardíacas, o que remete ao estudo das principais características eletroquímicas da membrana plasmática.

A conexão entre os enfoques micro e macroscópicos se dá a partir de descrições (simples) da anatomia do coração e dos modelos elétricos usados em eletrocardiologia. Os conceitos-base da eletrocardiografia são, então, relatados. Estes são de uso recorrente nos capítulos desta tese, tanto na descrição das alterações no metabolismo cardíaco decorrentes da hipoglicemia quanto no estudo dos métodos empregados no processamento do ECG.

A.1 Membrana Plasmática

A membrana plasmática não é algo contínuo, mas sim um aglomerado molecular composto basicamente de lipídios e proteínas. Sua estrutura é dinâmica e fluida, sendo que a maior parte de suas moléculas é capaz de se mover no plano de sua seção transversal. Seu constituinte básico é uma bicamada de lipídios (Figura A.2(c)). As moléculas de lipídios se caracterizam por serem insolúveis em água e solúveis em solventes orgânicos. Entretanto, todos os lipídios presentes na estrutura da membrana plasmática são anfipáticos, isto é, possuem regiões hidrofóbicas e hidrofílicas (Figura A.2(a)). É esta natureza anfipática que faz com que os lipídios constituintes da membrana formem uma bicamada espontaneamente quando em uma solução aquosa, de modo que sua parte hidrofóbica se situe internamente e a parte hidrofílica fique exposta à água (Figura A.2(b)) (ALBERTS et al., 1994; MURRAY et al., 1990; LEÃO, 1982).

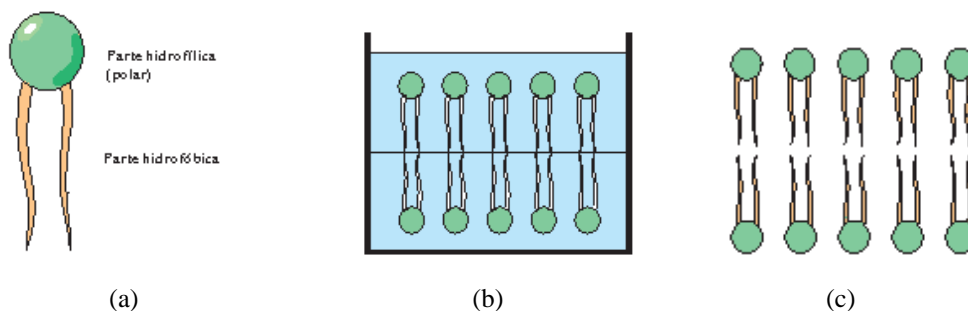


Figura A.2: Esquema simplificado da criação da bicamada lipídica na membrana celular. (a) Molécula de fosfolípídeo (b) Camada dupla de fosfolípídeos em água (c) Membrana elementar. Adaptado de Alberts et al. (1994).

Qualquer bicamada (ou ainda camada bilaminar) de lipídios formada de acordo com o processo descrito acima tende a minimizar a área de contato entre a água e a parte hidrofóbica (apolar) de suas moléculas. Tal fato acarreta naturalmente a formação de compartimentos fechados e estanques, isolando o meio interno do exterior. É essa barreira que permite que as células mantenham concentrações intracelulares de solutos diferentes das encontradas no meio externo.

A qualidade desse isolamento, contudo, depende das características físico-químicas dos solutos presentes (ALBERTS et al., 1994). Moléculas hidrofóbicas ou pequenas moléculas

polares sem carga se difundem rapidamente através da membrana. A difusão se torna proporcionalmente mais difícil à medida que aumenta o tamanho dessas moléculas polares neutras. Quaisquer íons, por sua vez, são altamente impermeáveis devido à carga que possuem (Figura A.3).

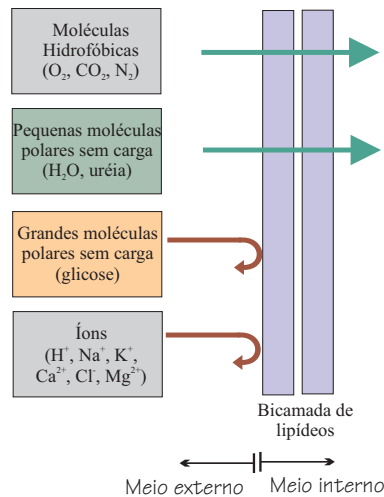


Figura A.3: Permeabilidade relativa de diferentes moléculas em uma bicamada sintética de lipídeos. Adaptado de Alberts et al. (1994).

As diferentes concentrações iônicas dentro e fora da célula aliadas à permeabilidade seletiva da membrana plasmática acarreta o surgimento de uma diferença constante de potencial existente entre os meios intra e extracelulares de uma célula excitável livre de qualquer estímulo – *Potencial de Repouso*.

O desbalanceamento existente entre as concentrações iônicas intra e extracelulares é responsável pela geração de um gradiente de difusão, que atua no sentido de acabar com esse desequilíbrio. A quantidade de íons que atravessa a membrana por difusão é calculada pela Lei de Fick (A.1) (MALMIVUO; PLONSEY, 1995; HOLDE, 1975).

$$\vec{j}_{kD} = -D_k \nabla C_k \quad (\text{A.1})$$

onde:

- \vec{j}_{kD} fluxo iônico devido à difusão ($\text{mol}/\text{cm}^2 \cdot \text{s}$)
- D_k constante de Fick para o íon k (cm^2/s)
- C_k concentração do íon k (mol/cm^3)

Entretanto, essa não é a única força a atuar na gênese do potencial de repouso. A diferença entre as concentrações iônicas nos meios interno e externo (sendo os íons partículas carregadas eletricamente) pode ser vista como uma distribuição assimétrica de cargas ao longo da membrana.

Esta diferença é responsável pelo surgimento de um potencial elétrico Φ , cuja variação gera um campo elétrico \vec{E} . Os íons, submetidos a esse campo elétrico, ficam sujeitos a uma força de sentido oposto ao fluxo decorrente da difusão (A.2) (MALMIVUO; PLONSEY, 1995; REITZ et al., 1982).

$$\vec{j}_{kE} = -u_k \frac{z_k}{|z_k|} C_k \nabla \Phi \quad (\text{A.2})$$

onde:

\vec{j}_{kE}	fluxo iônico devido a \vec{E} ($mol/cm^2 \cdot s$)
u_k	mobilidade do íon k ($cm^2/(V \cdot s)$)
z_k	valência do íon k
C_k	concentração do íon k (mol/cm^3)
$\frac{z_k}{ z_k }$	sentido da força (positivo para cátions e negativo para ânions)
$-u_k \frac{z_k}{ z_k }$..	velocidade média atingida pelo íon k em um campo elétrico unitário

Deste modo, os íons não são sujeitos a apenas uma força química ou elétrica mas sim a uma força resultante, composta pela soma das anteriores (A.3). Suas componentes possuem naturezas muito semelhantes: 1) Ambas são proporcionais à variação de uma grandeza característica dos meios intra e extracelulares (seja a concentração de um dado íon k ou a diferença de potencial a ele atribuída); 2) O fluxo gerado por cada uma é limitado pelos mesmos fatores (notadamente, as colisões com as partículas do solvente).

$$\vec{j}_k = \vec{j}_{kD} + \vec{j}_{kE} \quad (\text{A.3})$$

Nernst (em 1889) possibilitou o cálculo do fluxo iônico total ao explicitar essa semelhança através da relação existente entre a mobilidade iônica e a constante de Fick (A.4) (MALMIVUO; PLONSEY, 1995).

$$D_k = u_k \frac{RT}{z_k F} \quad (\text{A.4})$$

Explicitando as componentes de (A.3) e substituindo (A.4) no fluxo devido ao campo elétrico, temos a Equação de Nernst-Planck (A.5) :

$$\vec{j}_k = -D \left(\nabla C_k + \frac{z_k F}{RT} C_k \nabla \Phi \right) \quad (\text{A.5})$$

O fluxo iônico \vec{j}_k é convertido em densidade de corrente elétrica \vec{J}_k multiplicando-se por $z_k F$, onde F é a Constante de Faraday. Deste modo, obtêm-se a quantidade de carga existente (em coulombs) em cada mol de íon. Para uma membrana em equilíbrio, as correntes \vec{J}_k devidas a cada íon k isoladamente são nulas. Assim:

$$\vec{J}_k = 0 = -D z_k F \left(\nabla C_k + \frac{z_k F}{RT} C_k \nabla \Phi \right) \quad (\text{A.6})$$

$$\nabla C_k = -\frac{z_k F}{RT} C_k \nabla \Phi \quad (\text{A.7})$$

Devido à pequena espessura da membrana, para fins do cálculo do gradiente, considera-se o elemento da membrana dx sendo plano e a propagação dos íons ocorrendo na direção normal à esse elemento (A.9).

$$\frac{dC_k}{dx} = -\frac{z_k F}{RT} C_k \frac{d\Phi}{dx} \quad (\text{A.8})$$

$$\frac{dC_k}{C_k} = -\frac{z_k F}{RT} d\Phi \quad (\text{A.9})$$

Integra-se agora os dois lados da equação A.9, desde o espaço intracelular (i) até o extracelular (e). A diferença de potencial V_k existente na membrana decorrente do íon k é calculada pela equação de Nernst (A.10).

$$\begin{aligned} \frac{dC_k}{C_k} &= -\frac{z_k F}{RT} d\Phi \\ \ln \frac{C_{e,k}}{C_{i,k}} &= -\frac{z_k F}{RT} (\Phi_e - \Phi_i) \quad \text{mas} \quad V_k = (\Phi_i - \Phi_e) \\ V_k &= \frac{RT}{z_k F} \ln \frac{C_{e,k}}{C_{i,k}} \end{aligned} \quad (\text{A.10})$$

onde:

V_k	Potencial elétrico da membrana devido ao fluxo do íon k (V)
R	Constante universal dos gases ($2 \cdot \text{cal mol}^{-1} \text{K}^{-1}$)
T	Temperatura absoluta (K)
z_k	Valência do íon k
F	Constante de Faraday ($2,3 \cdot 10^4 \text{cal V}^{-1} \text{mol}^{-1}$)
$C_{i,k}, C_{e,k}$..	Concentração do íon k nos meios intra e extracelular, respectivamente.

O cálculo exato do potencial de repouso não envolve apenas as concentrações iônicas das várias espécies de íons, mas também o conhecimento da permeabilidade da membrana celular a cada um deles.

Este raciocínio evolui a partir da equação (A.5). Para tanto, se assumem certas premissas (condições de contorno) no desenvolvimento físico-matemático (MALMIVUO; PLONSEY, 1995): 1) A membrana é considerada uniforme, plana e infinita em sua extensão lateral; 2) O gradiente de potencial existente entre as faces da membrana é constante.

A equação de Goldman (A.11) permite o cálculo de (V_m) através da soma das contribuições dos três principais íons envolvidos: Na^+ , K^+ e Cl^- .

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K C_{i,K} + P_{Na} C_{i,Na} + P_{Cl} C_{e,Cl}}{P_K C_{e,K} + P_{Na} C_{e,Na} + P_{Cl} C_{i,Cl}} \right) \quad (A.11)$$

onde:

V_m	Potencial de repouso da membrana (V)
R	Constante universal dos gases ($2 \cdot cal \cdot mol^{-1} K^{-1}$)
T	Temperatura absoluta (K)
F	Constante de Faraday ($2,3 \cdot 10^4 cal \cdot V^{-1} mol^{-1}$)
$C_{i,K}, C_{i,Na}, C_{i,Cl}$.	Concentrações intracelulares dos íons potássio, sódio e cloreto
$C_{e,K}, C_{e,Na}, C_{e,Cl}$	Concentrações extracelulares dos íons potássio, sódio e cloreto
P_K, P_{Na}, P_{Cl}	Permeabilidade da membrana aos íons potássio, sódio e cloreto

De modo simplificado, o potencial de repouso é gerado conforme descrito a seguir: Os íons de potássio se difundem para fora da célula de acordo com o seu gradiente de concentração e, ao mesmo tempo, o sódio entra na célula também conforme o seu gradiente eletro-químico.

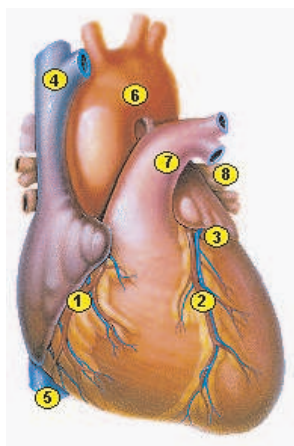
Entretanto, o fluxo de entrada dos íons de sódio não compensa a saída dos íons potássio porque no estado de repouso $P_{Na} \ll P_K$. Essa perda de cargas positivas associada à impermeabilidade da membrana às proteínas e aos outros ânions orgânicos, faz com que o interior da célula seja mais negativo que o meio extracelular durante o potencial de repouso.

A manutenção do potencial de repouso depende de um gradiente iônico constante entre os meios interno e externo da célula. Esse desbalanceamento entre as concentrações interna e externa de Na e K é assegurado através da bomba de sódio-potássio. Esta bomba é um mecanismo de transporte ativo responsável pelo envio, ao mesmo tempo, de sódio para fora e potássio para dentro da célula à razão de $3Na^+ : 2K^+$. A energia para este transporte é obtida da adenosina trifosfato (ATP) celular.

A.2 O Coração

O coração é a maior estrutura do mediastino, sendo brevemente descrito a seguir (LATARJET et al., 1996; ANDERSON, 1989). Situa-se na parte média do mediastino inferior e, sob projeção frontal, sua massa se desenvolve em 2/3 para a esquerda e 1/3 para a direita da linha central. É envolvido completamente pelo pericárdio e, através deste, une-se às demais estruturas da parede torácica ou do mediastino. Possui uma forma trapezoidal, sendo que sua disposição mais freqüente é resumida a seguir

A superfície inferior é bem maior que a superior e se situa sobre o diafragma. A borda lateral direita é aproximadamente vertical enquanto a esquerda possui uma inclinação bastante acentuada, unindo as extremidades das superfícies inferior e superior. A ponta do coração - formada pela junção da borda esquerda com a superfície inferior - é chamada de ápice. A base do coração é uma face formada pela vista posterior dos átrios. É delimitada à direita pelos óstios das veias cavas inferior e superior e, à esquerda, pelos óstios das quatro veias pulmonares (Figura A.4).



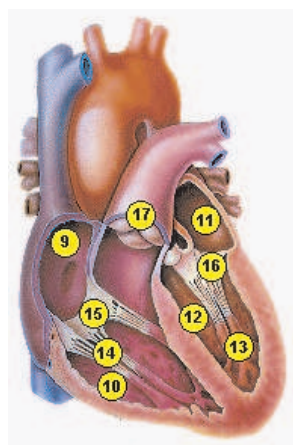
- 1) Artéria Coronária direita
- 2) Artéria Coronária esquerda:
ramo interventricular anterior
- 3) Artéria Coronária esquerda:
ramo circunflexo
- 4) Veia Cava superior
- 5) Veia Cava inferior
- 6) Aorta
- 7) Tronco Pulmonar
- 8) Veias Pulmonares

Figura A.4: Diagrama esquemático com as estruturas externas do miocárdio. Adaptado de <http://www.cardioconsult.com>

As paredes cardíacas são constituídas essencialmente pelo miocárdio, revestidas externamente pelo epicárdio (lâmina visceral do pericárdio seroso) e forradas internamente pelo endocárdio. O coração possui quatro cavidades: dois átrios e dois ventrículos, separadas entre si pelas diferentes porções do septo cardíaco. Na parte do septo que isola os ventrí-

culos dos átrios se inserem as valvas¹ atrioventriculares, divididas em válvulas ou cúspides. A valva atrioventricular direita é chamada de tricúspide, pois é constituída por três cúspides (septal, anterior e posterior). A valva atrioventricular esquerda, por sua vez, se denomina mitral e possui duas cúspides (anterior e posterior).

Em sua face voltada ao interior do ventrículo, cada válvula se conecta a cordas tendíneas que, por sua vez, se fixam em conjuntos de músculos papilares, agrupados de acordo com suas respectivas cúspides (septal, anterior ou posterior). A contração dos músculos papilares impede o refluxo sangüíneo durante a sístole dos ventrículos. Os óstios aórtico e do tronco pulmonar também possuem valvas, ambas compostas por três válvulas de formato semilunar (LATARJET et al., 1996) (Figura A.5).



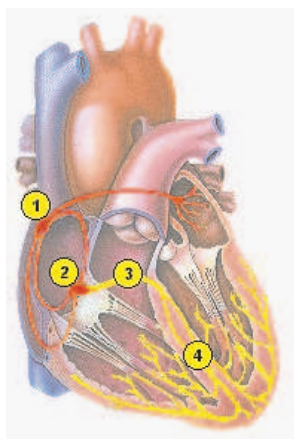
- 9) Átrio direito
- 10) Ventrículo direito
- 11) Átrio esquerdo
- 12) Ventrículo esquerdo
- 13) Músculos papilares
- 14) Cordas tendíneas
- 15) Valva Tricúspide
- 16) Valva Mitral
- 17) Valva Pulmonar
- Valva Aórtica (não mostrada).

Figura A.5: Diagrama de um corte do miocárdio, evidenciando as principais estruturas internas. Adaptado de <http://www.cardioconsult.com>

O sistema condutor é uma rede de tecido cardíaco modificado que inicia o impulso cardíaco e o transmite através do miocárdio ventricular, assegurando uma ação sincronizada do coração. É composto pelo nodo sinoatrial e o conjunto de condução atrioventricular (LATARJET et al., 1996; ANDERSON, 1989). O nodo sinoatrial é uma formação delgada, achatada e alongada em forma de fuso. Sua extremidade superior geralmente se situa à direita do óstio da veia cava superior, no átrio direito. Conecta-se ao nodo atrioventricular através das vias de condução internodais.

¹Segundo a 5ª edição da *Nomina Anatomica*, o termo **valva** define todo o mecanismo valvular enquanto **válvula** e **cúspide** são usados quase como sinônimos. Diferenciam-se no fato de que **cúspide** engloba também as cordas tendíneas. (LATARJET et al., 1996)

O nodo atrioventricular é encontrado na parede do átrio direito. Limita-se medialmente com o septo interatrial; inferiormente e à esquerda, com a inserção da cúspide posterior da valva tricúspide. Possui duas regiões: um conjunto de fibras dispostas em leque, situadas à direita, que se unem em um conjunto esquerdo mais denso. Da extremidade esquerda parte o feixe de His. A rede de Purkinje consiste da dispersão, nas paredes dos ventrículos, das fibras oriundas do feixe de His (Figura A.6).



- 1) Nodo Sinoatrial
- 2) Trato internodal e Nodo Atrioventricular
- 3) Feixe de His (ramo comum)
- 4) Feixe de His (ramos direito e esquerdo)
Rede de Purkinje

Figura A.6: Diagrama anatômico evidenciando as principais estruturas do sistema condutor do miocárdio. Adaptado de <http://www.cardioconsult.com>

A.2.1 Potencial de Ação Cardíaco

O surgimento do potencial de ação é consequência das alterações iônicas entre os meios interno e externo da célula. Alterações que, por sua vez, são devidas às mudanças nas diferentes permeabilidades iônicas da membrana citoplasmática que se seguem a um estímulo adequado. A gênese do potencial de ação cardíaco é baseada no comportamento temporal e voltagem-dependente dos canais iônicos envolvidos: os canais de sódio, os de potássio e os de cálcio, principalmente. As características elétricas do potencial de ação – sua magnitude, duração e morfologia da onda – são devidas ao regime de fluxo dos íons envolvidos (GANONG, 1989).

O potencial de ação do músculo cardíaco apresenta características comuns a todas as regiões do coração (Figura A.7). Se inicia com uma rápida despolarização (**Fase 0**), cuja

duração é de apenas alguns milissegundos. Durante o subsequente período de repolarização, três fases podem ser caracterizadas (Figura A.7(a)):

- **Fase 1.** Repolarização inicial de curta duração;
- **Fase 2** Platô típico do miocárdio no qual o potencial é praticamente estável;
- **Fase 3** Repolarização final, com o retorno ao potencial de repouso.

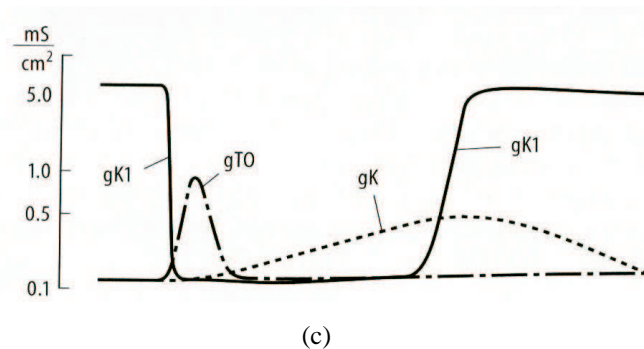
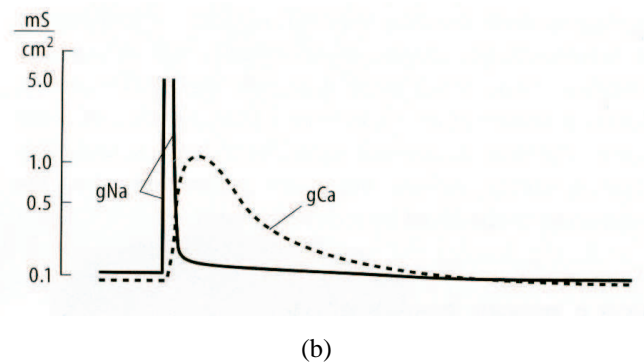
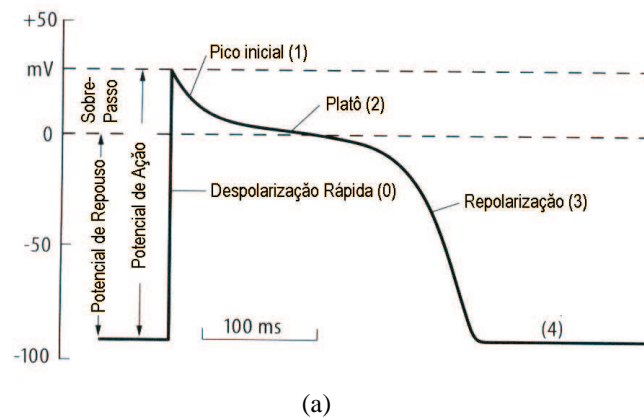


Figura A.7: Potencial de ação típico de uma célula do ventrículo, ressaltando: (a) as diferentes fases; (b) as variações na condutância do sódio e do cálcio (explicitadas na Tabela A.1; e (c) as variações na condutância dos diferentes canais de potássio (explicadas na Tabela A.2.

Adaptado de Antoni (1996a).

A fase de despolarização rápida (Fase 0 – Figura A.7(a)) é relacionada com o rápido influxo de Na^+ através dos canais rápidos de sódio existentes na membrana (Figura A.7(b)), representado pelo aumento da condutância ao sódio (g_{Na}). Estes canais rápidos de sódio são voltagem-dependentes: Qualquer estímulo que torne o potencial da membrana (V_m) menos negativo promove sua abertura (Tabela A.1).

Tabela A.1: Principais canais iônicos participantes da excitação de células cardíacas de mamíferos envolvidos no aporte intracelular de íons.

Canais responsáveis por correntes do meio extracelular para o intracelular	
Notação	Características e funções especiais
g_{Na} Canal rápido de Na^+	Ativado pela despolarização. Inativação é dependente do tempo e do potencial da membrana. Responsável pela despolarização rápida no miocárdio atrial e ventricular, bem como no sistema His-Purkinje.
g_b Canal latente de Na^+	Canal voltagem-independente no nodo SA, transportando Na^+ . Contribui para o mecanismo de marcapasso.
g_{Ca} (tipo L) Canal tipo L de Ca^{2+}	Ativado pela despolarização. Inativação depende do potencial da membrana e da concentração intracelular de Ca^{2+} . Responsável pela corrente lenta de cálcio (fase do platô do potencial de ação, despolarização no nodo SA). Bloqueado por antagonistas de Ca^{2+} .
g_{Ca} (tipo T) Canal tipo T de Ca^{2+}	Ativado pela despolarização (limiar mais baixo do que os canais tipo L). Inativação dependente apenas do potencial de membrana – mais rápida do que os canais tipo L. Parcialmente responsável pela despolarização diastólica e pela despolarização rápida nos nodos SA e AV. Não é bloqueado por antagonistas de Ca^{2+} .
g_f Canal marcapasso	Canal de cátions não-específico. Transporta principalmente correntes de Na^+ quando ativado por altos potenciais de membrana. Responsável pela despolarização diastólica no sistema His-Purkinje. Parcialmente responsável pela despolarização diastólica no nodo SA.

A entrada de Na^+ na célula neutraliza parte das cargas negativas do seu interior da célula, aumentando V_m ainda mais e, conseqüentemente, ativando um número cada vez maior de canais rápidos de sódio, em um processo de realimentação positiva até que todos estejam abertos. O fluxo de sódio para dentro da célula cessa apenas com o fechamento dos canais, o que acontece quando V_m atinge valores positivos.

Em seguida ocorre um breve período de repolarização, limitado entre o término da deflexão inicial e o início do platô (Fase 1 – Figura A.7(a)). Esta característica decorre da inativação dos canais rápidos de sódio (Figura A.7(b)) associada à ativação de alguns canais de potássio (Figura A.7(c)), representada pela queda de g_{Na} e aumento de g_{TO} respectivamente. A repolarização é devida ao fluxo de K^+ para fora da célula (Tabela A.2).

Tabela A.2: Outros canais iônicos participantes da excitação de células cardíacas de mamíferos.

Canais responsáveis por correntes do meio intracelular para o extracelular	
Notação	Características e funções especiais
g_{K1} Retificador	Responsável pela manutenção do potencial de repouso próximo ao potencial de equilíbrio do K^+ , no miocárdio e no sistema His-Purkinje. Inativo durante a despolarização e abre durante a repolarização, favorecendo as fases de platô e repolarização final. Condutância é diretamente proporcional à concentração de K^+ extracelular. Sua ausência no nodo SA permite a atividade marcapasso
g_K Retificador com atraso	Canal de K^+ ativado lentamente durante a despolarização. Principal responsável pela repolarização do potencial de ação. Devido a sua inativação lenta é parcialmente responsável pela despolarização de marcapasso.
g_{TO}	Canal de K^+ responsável por uma corrente transitória (TO) quando ativado pela despolarização. Presente principalmente nas fibras atriais, ventriculares subepicardiais e de Purkinje. Responsável pela repolarização inicial destas células.
$g_{K(Ach)}$	Canal de K^+ ativado por acetilcolina. Presente principalmente nos átrios (incluindo nodos SA e AV e fibras de Purkinje). Ativo tanto no potencial de repouso quanto no potencial de ação.
g_{Cl}	Canal de Cl^- estimulado pela ativação de receptores β -adrenérgicos.
Canais ativados sob certas condições metabólicas	
$g_{K(ATP)}$	Canal de K^+ de alta condutividade, bloqueado pelo ATP intracelular. Ativado pela queda na concentração de ATP intracelular, pelo aumento no ADP e por acidose. Responsável pela diminuição da duração do potencial de ação durante isquemia.
$g_{K(FA)}$	Canal de K^+ ativado pelo aumento nos ácidos graxos e fosfolípidos.

O platô característico do potencial de ação cardíaco (Fase 2 – Figura A.7(a)) é formado pelo equilíbrio aproximado entre os fluxos de entrada e saída de íons da célula. Nessa fase ocorre a abertura dos canais de cálcio² tipo L, com a conseqüente entrada de Ca^{2+} na célula (Figura A.7(b)), descrita pelo aumento de g_{Ca} .

Esse influxo de cargas positivas é contrabalançado pela saída do K^+ intracelular. O preciso equilíbrio do fluxo de íons só é possível com a diminuição da permeabilidade ao potássio, muito superior a do cálcio. Tal fato acontece com o decremento – devido à despolarização – na condutância dos canais retificadores de potássio (g_{K1} , Figura A.7(c)).

A fase de repolarização final (Fase 3 – Figura A.7(a)) se inicia quando a saída de potássio começa a exceder o fluxo intracelular de Ca^{2+} . Este fato é explicado por três processos diferentes (ANTONI, 1996a; BERNER; LEVY, 1996). São eles:

²Os canais de cálcio tipo L e T se diferenciam pelo limiar de ativação e pelas diferentes características de inativação (Tabela A.1).

- **O decremento na permeabilidade ao cálcio (g_{Ca})**, o que diminui o influxo de cálcio;
- **O contínuo aumento no número de canais de potássio abertos.** Uma parte desses canais é ativada próximo ao final da Fase (0) mas sua ativação é muito lenta de modo que o efluxo de potássio aumenta ao longo de toda a duração do potencial de ação (g_K , Figura A.7(c));
- **O aumento da permeabilidade da membrana ao potássio**, através do incremento de g_{K1} (Figura A.7(c)), permitindo que uma maior quantidade de K^+ deixe a célula. Quanto maior o efluxo de K^+ , mais negativo se torna V_m e, por sua vez, maior é a permeabilidade ao potássio. Esse processo cíclico se mantém até completada a repolarização.

O excesso de sódio que entrou na célula durante as Fases (0) e (2) é eliminado através da Na/K-ATPase, que ejeta o sódio em troca do potássio que saiu, em grande parte, nas Fases (1) e (3). Essa bomba troca Na^+ por K^+ na proporção de 3:2. De modo semelhante, o excesso de cálcio que entrou na célula durante a fase C é eliminado por um trocador Na^+/Ca^{2+} , na proporção de 3:1.

A análise do diagrama comparativo dos potenciais de ação gerados pelas diferentes estruturas do coração (Figura A.8) revela a instabilidade da Fase (4) dos nodos SA e AV³.

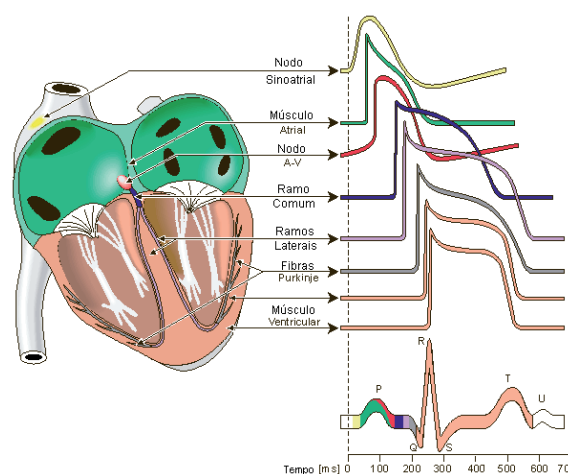


Figura A.8: Diagrama dos diferentes potenciais de ação das várias células cardíacas. Adaptado de Malmivuo e Plonsey (1995).

³A Fase (4) é denominada de diástole elétrica da célula – em analogia com o comportamento mecânico cardíaco.

As células do nodo SA se caracterizam pela ausência da corrente retificadora de potássio (I_{K1}) e pela presença de uma corrente de sódio não-dependente da voltagem (I_b). Deste modo, a despolarização inicial do potencial de ação dos nodos SA e AV pode ser assim descrita: À medida que g_K retorna ao seu valor base, diminui a saída de potássio da célula. Como a condutância g_b é constante, há sempre um influxo de íons de sódio, o que torna a célula gradualmente mais positiva nesta fase (despolarização diastólica).

Inicia-se, então, um fenômeno de realimentação positiva, no qual o aumento no potencial da membrana propicia o incremento de g_f que, por sua vez, aumenta a entrada de cátions na célula. Quando o potencial da membrana atinge o limiar necessário para a ativação dos canais lentos de cálcio (tipos L e T), ocorre o potencial de ação.

A.3 O Eletrocardiograma

À medida que a excitação percorre o coração, correntes elétricas fluem não apenas pelo coração mas também pelos tecidos circunvizinhos e uma fração desta corrente atinge a superfície do corpo. O fluxo de correntes acarreta uma diferença de potencial entre diferentes sítios do corpo, diferença esta que pode ser medida por meios de eletrodos aplicados à pele. A aquisição desses potenciais ao longo do tempo, em localizações pré-definidas, é denominado de *eletrocardiograma* (ANTONI, 1996b). A amplitude das diferenças de potencial na superfície depende da magnitude da corrente gerada pelo coração o que, por sua vez, é dependente da massa de miocárdio sendo ativada. Assim, o traço do ECG reflete a excitação cardíaca mas não se correlaciona com a contração do coração.

A.3.1 Histórico

A correlação entre eletricidade e atividade muscular foi demonstrada por *Luigi Galvani*, na época professor de medicina na Universidade de Bologna, em 1780. Ele construiu a primeira célula elétrica composta por metais distintos e "suco de sapo". Ao mesmo tempo,

demonstrou os efeitos da eletricidade ao provocar contrações em sapos ao conectar nervos expostos a sua bateria. O primeiro ECG de um coração humano, entretanto, foi coletado apenas cem anos depois por *Augustus Waller* com o uso do galvanômetro de capilaridade de mercúrio. Em 1903, *Willem Einthoven* desenvolveu o galvanômetro de fio - no qual um filamento de quartzo folheado de prata era o elemento sensível. A precisão de seu aparelho se demonstrou ser bem superior ao de Waller, permitindo a obtenção de uma série de deflexões ou ondas no filamento com grande acuidade. A estas ondas ele denominou **P, Q, R, S e T** a fim de diferenciá-las das ondas A, B, C e D coletadas por Waller. A onda U foi relatada posteriormente.

A busca de por mais informações sobre o funcionamento cardíaco levou *Frank Wilson* e seu grupo de pesquisa a propor um novo sistema de derivações para a medição das forças elétricas em três dimensões. Foi demonstrado que a interligação das três derivações de Einthoven proporcionava um eletrodo de referência "flutuante" (posteriormente denominado terminal de Wilson), o qual poderia ser ajustado para a exploração unipolar da propagação antero-posterior do impulso elétrico. Definiram-se, então, as derivações **unipolares** ou **pré-cordiais**. As derivações unipolares são denotadas pela letra **V** que, por sua vez, advém da pronúncia da palavra "roving" (em inglês, eletrodo flutuante se escreve "*roving electrode*").

A pequena amplitude das derivações unipolares levou *Emanuel Goldberger* a propor um método de amplificação dos potenciais medidos: a desconexão da derivação constituinte do terminal de Wilson mais próxima à derivação unipolar a ser medida. Isso gerou as derivações de Wilson "aumentadas". Denominam-se por **aVL, aVF e aVR** onde: 'a' significa aumentada ("*augmented*" em inglês); V é a simbologia usual das derivações de Wilson; e L, R, ou F indicam a localização da derivação em relação aos membros do corpo (esquerda, direita ou inferior). Na década de 1950, o conjunto destas derivações descritas anteriormente foi adotado como o padrão de 12 derivações para a coleta de ECG (GALVON, 1998).

A.3.2 Modelos Físico-matemáticos da Excitação Cardíaca

O comportamento elétrico do coração como um todo e a propagação do impulso elétrico gerado até a superfície do tórax não pode ser modelado por componentes discretos, mas sim por parâmetros distribuídos (variáveis como capacitância e resistência são funções tanto do tempo quanto do espaço). Em se tratando de um meio tri-dimensional, as noções de parâmetros distribuídos são ampliadas para os termos **volume condutor** e **volume fonte**.

Ao se descrever o volume condutor formado pelo corpo humano, despreza-se a componente capacitiva da impedância dos vários tecidos em função da banda de frequência que os fenômenos bioelétricos possuem. Apenas a componente resistiva é necessária e suficiente podendo-se, inclusive, desprezar a propagação eletromagnética (MALMIVUO; PLONSEY, 1995). Isto implica que os potenciais e correntes gerados pela excitação cardíaca podem ser calculados no limite quasi-estático⁴. Deste modo, todas as correntes e campos se comportam, em qualquer instante, como estacionários.

Existem modelos bastante complexos para a excitação e propagação da excitação cardíaca, envolvendo diferentes configurações para a descrição da fonte de excitação e do volume condutor, resumidos na Tabela A.3.

Tabela A.3: Principais modelos usados em eletrocardiografia.

Modelo			Variáveis independentes
Volume fonte	Dipolo	Fixo	2
		Móvel	6
	Múltiplos dipolos	Fixos	N
		Móveis	3 N
Multipólos	Quadripolos	5	
		Octopolos	7
Modelo			Não-idealidades incluídas
Volume Condutor	Infinito	Homogêneo	–
	Finito	Homogêneo	Forma esférica Forma real
		Não-homogêneo	Tecido muscular cardíaco Volume sangüíneo intracardíaco Tecidos pulmonar e ósseo Camada muscular superficial Outros órgãos (grandes vasos,...)

⁴Um problema pode ser resolvido em condição *quasi-estática* quando as dimensões dos corpos envolvidos são muito menores que o comprimento de onda na faixa de frequência relevante aos cálculos.

Contudo, o uso dos atuais modelos de maior complexidade não é acompanhado de um incremento substancial no diagnóstico de patologias: mais de 90% da atividade elétrica do coração é explicado pelo modelo de um dipolo elétrico de posição fixa (MALMIVUO; PLONSEY, 1995).

Um dos modelos mais amplamente difundidos em eletrocardiografia, o coração humano é considerado como um dipolo elétrico cuja orientação e magnitude das cargas variam no decorrer do tempo à medida que se processa a condução do impulso elétrico pelas diferentes regiões do miocárdio.

Pode-se representar vetorialmente esse arranjo de cargas a partir da definição de momento do dipolo: um vetor direcionado da carga negativa para a positiva, cujo módulo é proporcional à quantidade de carga existente multiplicado pela distância de separação entre as cargas. Em eletrocardiografia, o momento do dipolo é denominado vetor cardíaco (NEUMAN, 1998).

Uma vez escolhido o modelo matemático, resta definir a formulação da excitação cardíaca como um problema físico a ser resolvido: problema direto ou inverso (Figura A.9).

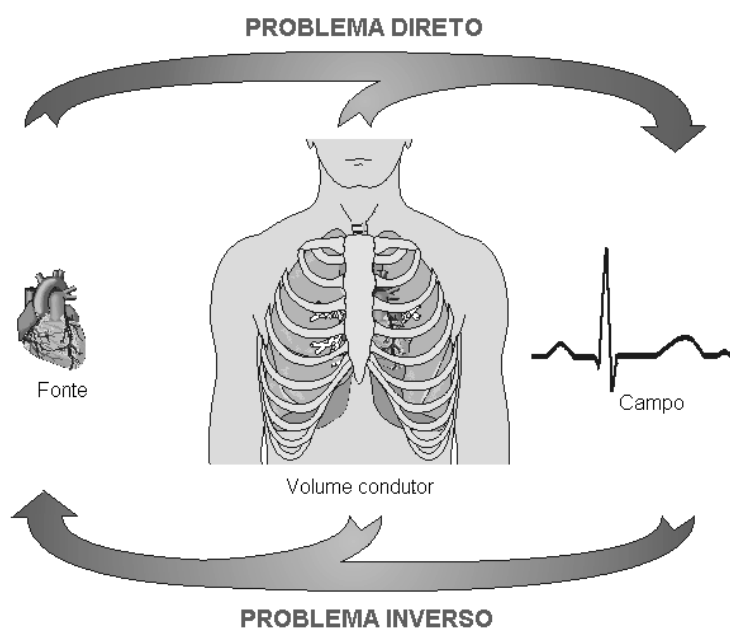


Figura A.9: Esquema dos problemas direto e inverso encontrados na eletrocardiografia. Adaptado de Malmivuo e Plonsey (1995).

O problema no qual a fonte e o meio condutor são conhecidos e o campo é a variável a ser determinada é denominado **problema direto** ("*forward problem*"). Este tipo de problema possui uma solução única, cuja acuidade depende apenas das descrições da fonte e do meio condutor. Por outro lado, o problema no qual o campo gerado e o meio condutor são conhecidos, mas não a fonte, é denominado **problema inverso** ("*inverse problem*"). Apesar da relevância clínica do problema inverso na eletrocardiografia (no qual quer se determinar o estado do coração a partir do ECG gerado), foi demonstrado matematicamente que esta abordagem não possui unicidade na solução (MALMIVUO; PLONSEY, 1995) (Figura A.9).

A fim de possibilitar a escolha entre as várias soluções apresentadas na análise inicial do ECG, existem duas abordagens principais para a formulação do diagnóstico clínico:

- Uma abordagem empírica baseada na experiência do médico em reconhecer padrões típicos associados com certas patologias. Desta forma, o diagnóstico é baseado na comparação com um catálogo de padrões associados a disfunções clínicas. Este processo pode ser formalizado em uma árvore de diagnóstico: o resultado é obtido a partir de uma série de etapas lógicas, derivadas estatisticamente de uma base de dados. Este raciocínio pode ser usado em computadores para a automatização do diagnóstico como, por exemplo, através de sistemas especialistas;
- Imposição de restrições biológicas ao espaço de soluções gerado pelo problema. Baseadas em características anatômicas e fisiológicas do sistema, essas restrições acarretam severas limitações ao número de possíveis soluções.

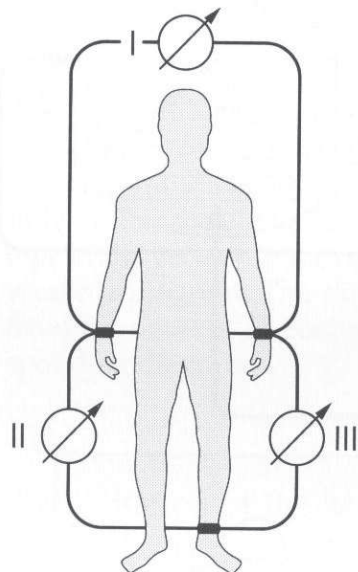
A.3.3 Sistemas de Derivações

O modelo eletrocardiográfico de Einthoven considera o coração um dipolo elétrico bi-dimensional com localização fixa em um volume condutor infinito e homogêneo ou homogêneo e esférico, com a fonte elétrica em seu centro. Einthoven se baseou nas premissas sugeridas anteriormente por Wallen (Figura A.10):

- A natureza longa e fina dos membros minimiza a corrente elétrica que os atravessa partindo do tórax. Assim, assume-se que o potencial medido no pulso é igual ao medido na parte superior do braço, bem como o potencial do tornozelo se mostra idêntico ao da cintura;
- A posição dos sítios de medição nos membros superiores e na perna esquerda gera, no tronco, uma disposição geométrica semelhante ao triângulo equilátero;
- O coração pode ser modelado como um simples dipolo elétrico de localização fixa, mas de magnitude e orientação variáveis. Para efeitos de simplicidade, este dipolo localiza-se no centro do triângulo definido pelas derivações dos membros.



(a)



(b)

Figura A.10: Modelo eletrocardiográfico de Einthoven, ressaltando: (a) Disposição de voluntário para registro de ECG feito por Einthoven (GALVON, 1998) e (b) as derivações desenvolvidas (I, II e III). A derivação I se estende do braço direito ao esquerdo; a derivação II, do braço direito à perna esquerda; e a derivação III se inicia do braço esquerdo e termina na perna esquerda.

Cada derivação de Einthoven é definida por um par de eletrodos, situados próximos entre si (doravante denominadas *bipolares*). A disposição em triângulo equilátero acarreta que a soma dos potenciais medidos nas derivações possui valor nulo: $I + III - II = 0$, se respeitarmos as convenções da Figura A.10(a).

Entretanto, ao desenvolver as derivações pré-cordiais, Wilson demonstrou que a soma das derivações de Einthoven não atinge o valor nulo na realidade, mas pode ser usada como um potencial de referência para a exploração antero-posterior do tórax (denominado terminal central de Wilson).

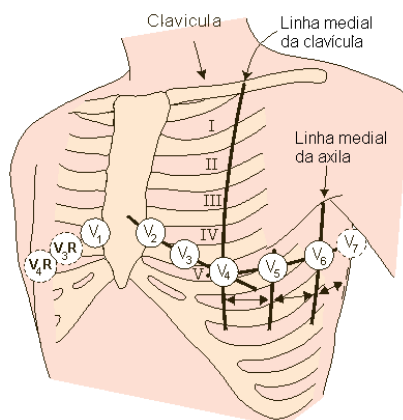


Figura A.11: Localização das derivações unipolares. Adaptado de Malmivuo e Plonsey (1995).

Estas derivações (Figura A.11) são denominadas unipolares pois necessitam apenas de um eletrodo para a medição dos potenciais de superfície (em uma análise física, o terminal central de Wilson é considerado como um potencial localizado no infinito). Note-se que as derivações pré-cordiais apresentam dados não modelados pelo campo de um dipolo (o modelo original de Einthoven), cuja relevância para o diagnóstico se baseia na sua proximidade com a face frontal do coração. As derivações aumentadas de Goldberger, anteriormente descritas, são retratadas na Figura A.12.

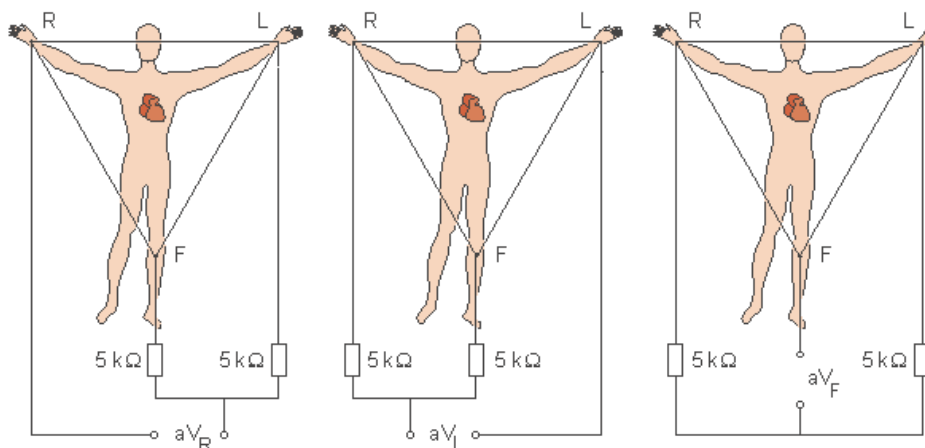


Figura A.12: Derivações aumentadas de Goldberger (MALMIVUO; PLONSEY, 1995).

Os ruídos provenientes da transpiração, movimentação dos eletrodos, respiração e atividade muscular (entre outros) inviabilizam o uso de eletrodos nas extremidades dos membros durante o registro do ECG de esforço. Este problema foi resolvido com uma série de variações das derivações de Einthoven denominada sistema de Mason-Likar.

Neste sistema, o eletrodo do braço direito é localizado em um ponto da fossa medial infraclavicular à borda do músculo deltóide, cerca de 2 cm abaixo da borda inferior da clavícula. O eletrodo do braço esquerdo, por sua vez, em um ponto situado simetricamente à linha medial do corpo. O eletrodo da perna esquerda é situado na crista ilíaca esquerda; enquanto o eletrodo da perna direita (usado para fins de redução de ruído durante o registro), na crista ilíaca direita (MALMIVUO; PLONSEY, 1995).

A.3.4 Nomenclatura

A análise básica de um registro de ECG consta do estudo de suas ondas, seus intervalos e segmentos (Figura A.13).

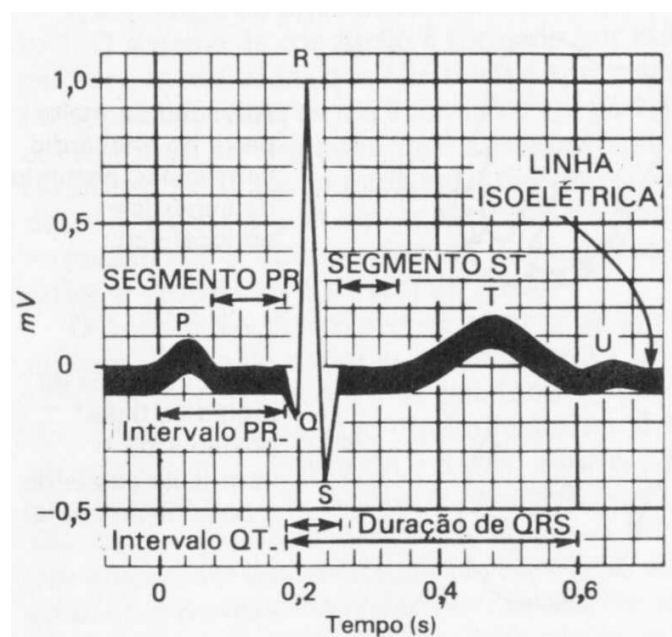


Figura A.13: Características-padrão em um registro de ECG na derivação II de Einthoven (GANONG, 1989).

A cada deflexão negativa ou positiva - denominada **onda** - são assinaladas letras de P a U. Por convenção, no que tange ao complexo QRS, as deflexões positivas são sempre designadas R e as negativas são denominadas Q quando antecedem a onda R ou S, quando a sucedem. As ondas P, T e U podem ser tanto positivas quanto negativas.

A distância entre duas ondas é nomeada como **segmento**. Um **intervalo**, por sua vez, inclui tanto o segmento quanto as ondas que o delimitam. O intervalo RR corresponde ao período do ciclo cardíaco, sendo o recíproco da frequência de batimentos ($60/RR(s) = \text{batimentos}/\text{min}$). A **linha isoeétrica** é o intervalo de tempo entre a onda T e a onda P do batimento seguinte (ANTONI, 1996b; ROWLANDS, 1989).

Foram delimitados empiricamente valores-limite para a duração e amplitude das ondas e intervalos de um ECG normal registrado na derivação II. A onda P não deve exceder 100 ms e 0,25 mV; enquanto o intervalo PR deve ter duração menor que 200 ms. O complexo QRS não deve se estender por mais de 120 ms (dos quais menos de 40 ms para a onda Q).

Em se tratando do complexo QRS, as amplitudes de suas deflexões devem ser assim relacionadas: $R + S > 0,6 \text{ mV}$ e $Q < 1/4 R$. A amplitude da onda T deve se restringir a faixa de $1/6$ a $2/3$ de R e sua deflexão geralmente acompanha o complexo QRS (complexos QRS reconhecidamente positivos devem ser acompanhados por ondas T positivas e vice-versa). Por último, o segmento ST não deve oscilar por valores superiores a $\pm 0,1 \text{ mV}$ ($\pm 1 \text{ mm}$) (ANTONI, 1996b; ROWLANDS, 1989).

A.3.5 Relação entre o ECG e a excitação cardíaca

Após o surgimento do potencial de ação no nodo SA, este se propaga pelos tratos internodais, originando a contração simultânea dos átrios. A despolarização atrial é representada no ECG pela onda P. Ao chegar no nodo AV, o impulso é retardado por alguns centésimos de segundo o que é importante para permitir o enchimento dos ventrículos com o sangue bombeado pelos átrios. Este atraso é representado no ECG pelo segmento PR.

A despolarização ventricular é descrita no ECG pelo complexo QRS, sendo que o segmento ST e a onda T representam a repolarização ventricular (Figura A.14). O segmento ST indica a total excitação do miocárdio ventricular, enquanto a onda T reflete a recuperação dos ventrículos após a excitação. A repolarização dos átrios não é visualizada no ECG pois é sobreposta pela despolarização ventricular – de muito maior intensidade.

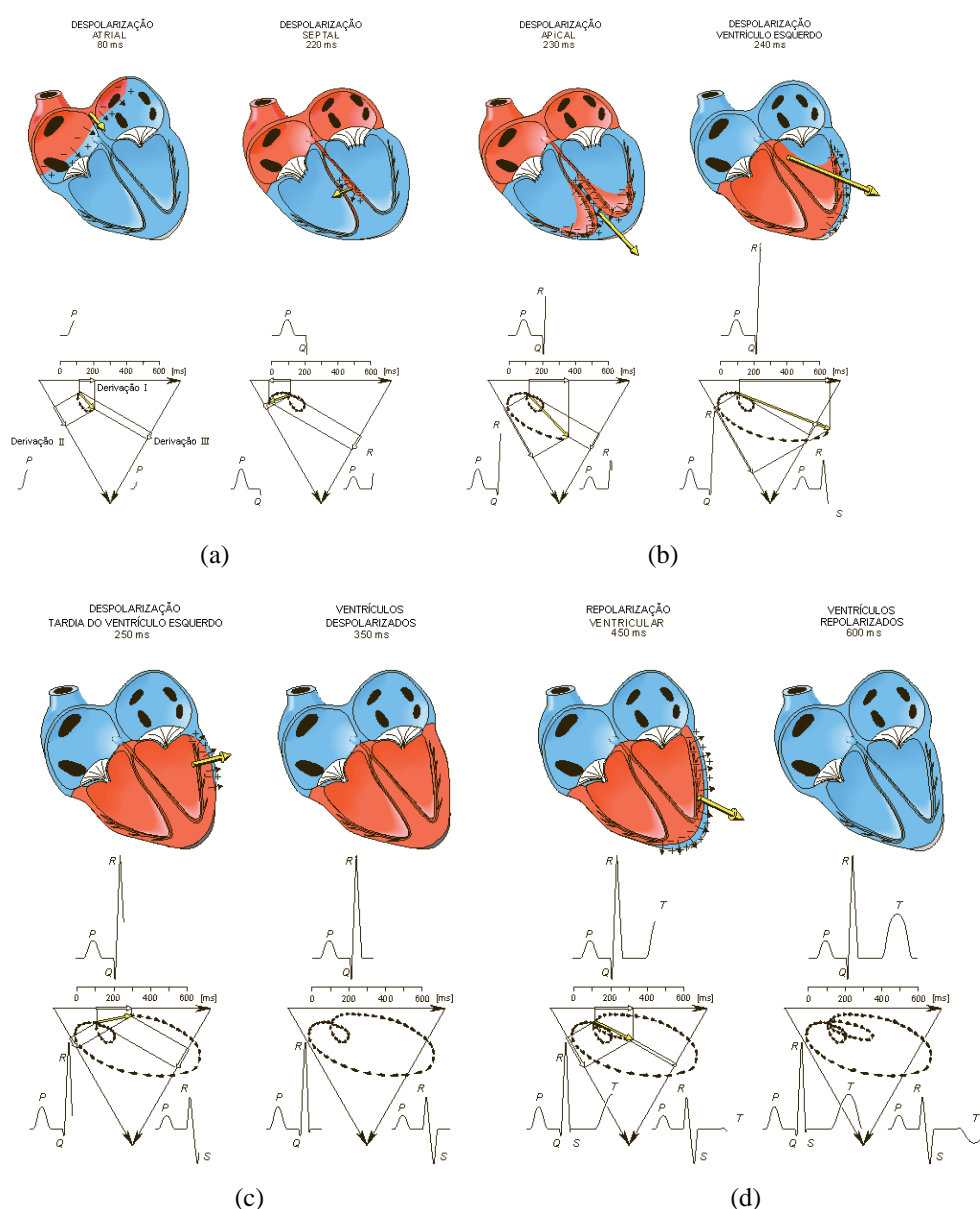


Figura A.14: Geração do ECG nas derivações de Einthoven e a correspondente excitação cardíaca. (a)(b) Despolarização e repolarização dos átrios. (c)(d) Despolarização e repolarização dos ventrículos. O tecido despolarizado é representado em vermelho e o repolarizado, em azul. O vetor cardíaco é descrito como uma seta larga amarela e a frente de onda do impulso de excitação é representada pelos sinais + e -. Adaptado de Malmivuo e Plonsey (1995).

A onda U – uma característica inconstante – possui várias teorias para a explicação de sua origem. Inicialmente, foi interpretada como repolarização lenta dos músculos papilares (CLARK Jr., 1998; DUBIN, 1992; GANONG, 1989), mas outras teorias a relacionam ao desvanecimento da excitação nas porções terminais do sistema condutor ou aos potenciais gerados por acoplamento mecânico-elétrico durante o relaxamento do miocárdio ventricular (ANTONI, 1996b).

Entretanto, sob condições patofisiológicas (durante as quais a onda U atinge amplitudes bastante superiores ao seu registro usual), sua origem pode ser relacionada a mudanças no gradiente de potencial intramural. Isso seria devido aos diferentes padrões de propagação do impulso de corrente elétrica pelas células das várias camadas de músculo cardíaco⁵ (YAN; ANTZELEVITCH, 1998).

A fase inicial da repolarização - o ramo ascendente da onda T - é denominada de **período vulnerável** do ciclo cardíaco (Figura A.15), pois flutter e fibrilação podem ser induzidos caso um choque elétrico ou uma extra-sístole ocorra neste período da excitação cardíaca.

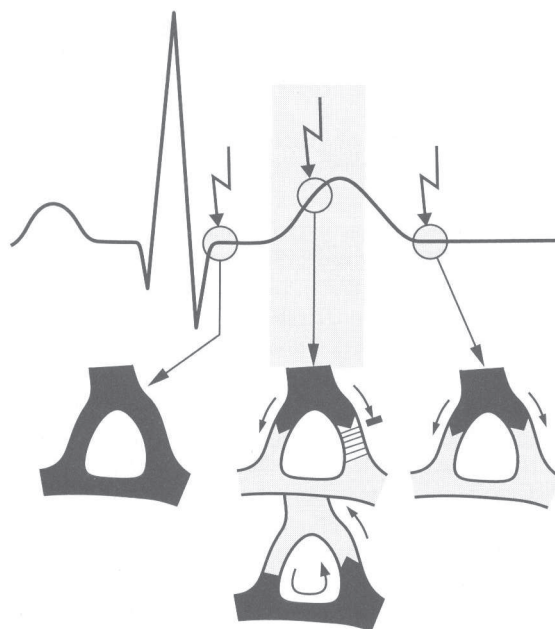


Figura A.15: Período eletricamente vulnerável do ciclo cardíaco. Os triângulos representam a rede formada pelo tecido cardíaco. As áreas em período refratário são representadas em preto. As frentes de onda são representadas por setas. O bloqueio na condução é a região hachurada (ANTONI, 1996b).

⁵Endocárdio, miocárdio, sub-epicárdio e epicárdio, principalmente.

Isso é devido ao preenchimento das condições necessárias para o desenvolvimento de movimento circular - ou reentrada - do impulso elétrico gerado pela excitação cardíaca. São elas: 1) A rede condutiva formada pelo sincício cardíaco; 2) O comprimento da frente de onda de excitação (calculado a partir do produto da velocidade de condução pelo tempo do período refratário) deve ser reduzido o suficiente, fato que é acarretado por um decréscimo no período refratário ou na velocidade de condução; 3) A propagação da excitação deve estar temporariamente bloqueada em um sentido, de modo que as frentes de onda de excitação não se extingam por interferência destrutiva (Figura A.15).

Apêndice B

Homeostase da Glicose e Diabetes

*O universo de Newton funcionava de forma precisa,
Descartes reforçou esse conceito de relação linear de causa-e-efeito,
(...) mas nada no corpo funciona dessa forma.*

Alex Botsaris - 2001

(clínico geral e acupunturista, autor do livro SEM ANESTESIA)

A compreensão dos fundamentos da homeostase (regulação) da glicose é necessária quando do estabelecimento da relação entre a hipoglicemia propriamente dita e o eletrocardiograma (vide item 2.2.2). São conceitos da área de endocrinologia, uma vez que as alterações eletrocardiográficas possuem relação com as respostas hormonais devidas à hipoglicemia. Por último, é abordado o estudo do Diabetes Mellitus (DM), devido à relevância da hipoglicemia no tratamento desta doença crônica e à utilização de indivíduos diabéticos na metodologia de coleta de eletrocardiogramas durante uma crise hipoglicêmica.

B.1 Regulação da Glicose

A concentração de glicose no sangue normalmente oscila entre 70 e 110 mg/dL (3,9 a 6,1 mmol/L) quando o indivíduo se encontra em jejum. Imediatamente (até durante a primeira hora) após as refeições pode-se verificar uma glicemia de 160 mg/dL ou 8,8 mmol/L (CRYER et al., 2003). A razão do controle exercido pelo organismo sobre a glicemia (*glic* = glicose; *emia* = sangue) reside no fato de que certos tecidos são particularmente dependentes da oxidação de glicose para a satisfação de suas necessidades energéticas, *e.g.*, sistema nervoso central e eritrócitos (HEDGE et al., 1988).

A dinâmica da regulação da concentração plasmática de glicose é bastante complexa pois este carboidrato advém de várias fontes:

- **Absorção** no intestino após a digestão dos carboidratos da dieta;
- **Glicogenólise**. A quebra do glicôgeno (polímero de glicose utilizado para armazenagem);
- **Gliconeogênese**. Síntese de glicose a partir de precursores como lactato, piruvato, aminoácidos (em especial alanina e glutamina) e, em menor escala, glicerol.

Existem ainda muitas opções metabólicas para a glicose, uma vez transportada para o interior das células (Figura B.1). Ela pode ser armazenada como glicogênio; ser liberada na circulação ou sofrer **glicólise** a piruvato (as reações químicas da glicólise encontram-se descritas no retângulo cinza da Figura B.1).

O piruvato, por sua vez, é reduzido a lactato; transaminado para a formação do aminoácido alanina ou convertido em acetil coenzima A (acetil CoA). Em seguida, a acetil CoA é utilizada na síntese de colesterol ou cetonas (acetoacetato, β -hidroxibutirato); convertida a ácidos graxos e armazenada como triglicerídeos; ou oxidada a dióxido de carbono e água via ciclo de Krebs¹ (CRYER; POLONSKY, 1998).

¹O ciclo de Krebs também é denominado ciclo do ácido cítrico ou ciclo dos ácidos tricarboxílicos.

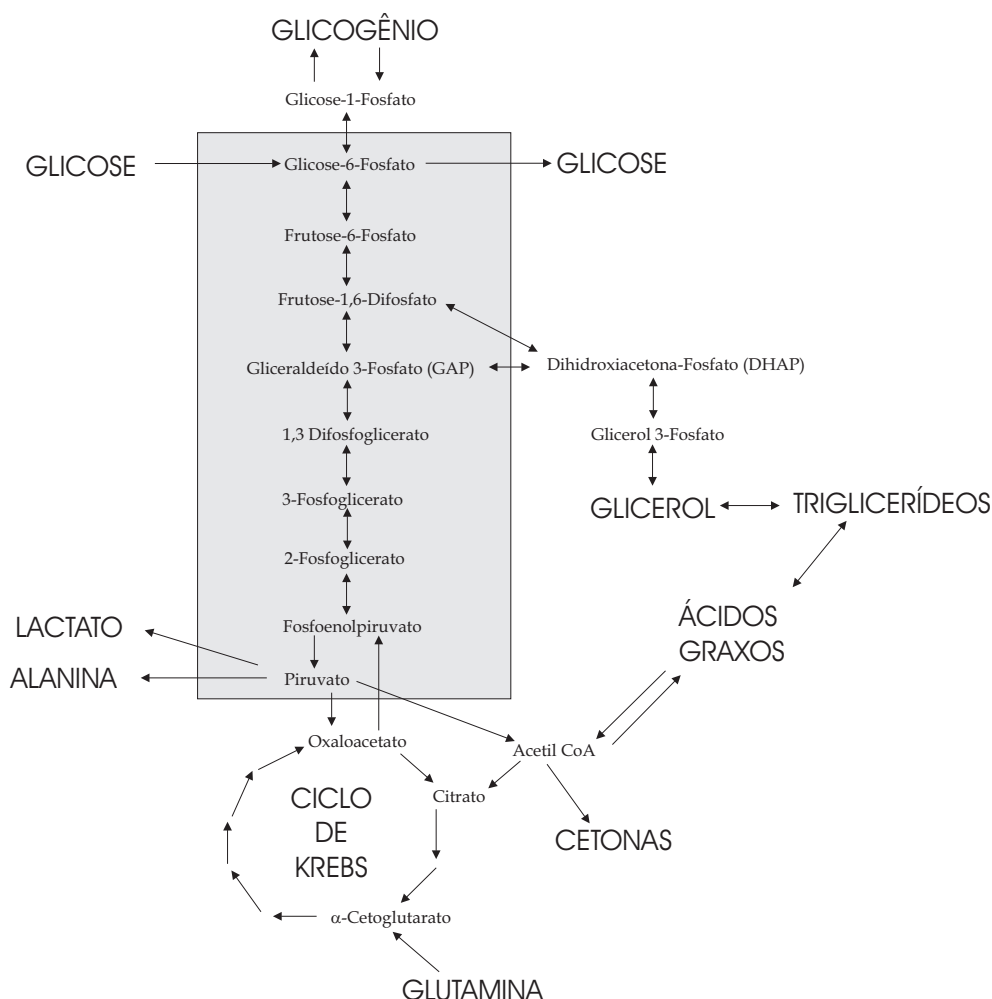


Figura B.1: Resumo esquemático do metabolismo da glicose nas células. Representam-se todas as opções do metabolismo da glicose em uma célula hipotética. As reações da glicólise são destacadas no retângulo cinza. Adaptado de (CRYER; POLONSKY, 1998).

As restrições encontradas dentre as várias alternativas para metabolizar a glicose que um tecido ou órgão possui se deve à ausência das enzimas ou cofatores necessários para viabilizar determinada reação da cadeia metabólica geral representada na figura acima. Todos os tecidos retiram energia da glicose através da glicólise a piruvato e sua posterior oxidação no ciclo de Krebs. O tecido adiposo, além disso, utiliza glicose na síntese de ácidos graxos ou na formação de glicerol 3-fosfato, que esterifica os ácidos graxos pré-existentes para a formação de triglicerídeos.

Os músculos, por sua vez, são capazes de armazenar glicose na forma de glicogênio. O piruvato proveniente da glicólise pode ser tanto reduzido a lactato quanto transaminado a alanina ou o oxidado. Estes produtos – lactato e piruvato – bem como os aminoácidos

alanina e glutamina transitam via corrente sanguínea dos músculos ao fígado, onde servem como matéria-prima na gliconeogênese.

As células do fígado exercem papel fundamental na homeostase da glicose. Fígado e rins (estes em menor proporção) são os únicos órgãos capazes de hidrolizar o glicogênio e em seguida liberar a glicose resultante na circulação sanguínea. O fígado também é o maior responsável pela síntese de glicose a partir dos metabólitos provenientes de músculos e tecido adiposo e, tal qual os tecidos citados, também possui reservas energéticas – armazenando glicose através da síntese de glicogênio.

Na prática, um dos principais mecanismos de regulação da glicemia é o efeito tampão do fígado (GUYTON, 1985). Cerca de 40% da glicose sanguínea absorvida pelo intestino após uma refeição é removida pelo fígado, dos quais 30% é convertida em glicogênio. Desse modo, mesmo durante horas após a refeição a glicemia é mantida aproximadamente constante com o desdobramento do glicogênio de volta a glicose (JUNGERMANN; BARTH, 1996).

PRINCIPAIS HORMÔNIOS ENVOLVIDOS NA HOMEOSTASE DA GLICOSE. A inibição da secreção de insulina endógena é a primeira defesa contra a queda nos níveis glicêmicos. O hormônio glucagon exerce o papel principal tanto na prevenção quanto na correção de um quadro hipoglicêmico, sendo considerado o principal hormônio contra-regulatório (vide item B.3). A adrenalina, por sua vez, assume relevância crítica na deficiência de glucagon.

As crises hipoglicêmicas se manifestam como resultado da deficiência de glucagon e adrenalina aliada à presença de insulina, independente da ação dos outros hormônios, neurotransmissores ou substratos envolvidos no metabolismo. Deste modo, adrenalina, glucagon e noradrenalina são os principais agentes responsáveis pela regulação da glicose sanguínea.

São secundados por GH (hormônio do crescimento), cortisol e outros hormônios; neurotransmissores (acetilcolina, por exemplo); e concentrações sanguíneas de outros substratos (*e.g.* ácidos graxos livres (AGL), glicerol, lactato, corpos cetônicos, alanina, glutamina). Assim, enquanto a insulina é o principal agente regulatório de glicose, GH, cortisol, adrenalina e glucagon estão todos envolvidos no mecanismo de resposta à hipoglicemias agudas ou prolongadas.

A redundância deste mecanismo hormonal de defesa é o principal responsável pela rara incidência de hipoglicemia entre indivíduos não-diabéticos. As várias manifestações da resposta contra-regulatória, por sua vez, são comumente associadas à diferentes limiares glicêmicos (Figura B.2). A inibição da secreção de insulina endógena ocorre no intervalo de 4,0 – 4,6 mmol/L. Logo em seguida há o início da resposta contra-regulatória propriamente dita, com a liberação de glucagon e adrenalina no sangue (3,5 – 3,8 mmol/L). Os sintomas (2,8 – 3,3 mmol/L) e as perdas cognitivas (2,5 – 3,0 mmol/L) geralmente associados à hipoglicemia (item 2.2.1) são desencadeados caso a concentração sanguínea continue decrescendo. Aproximadamente a 1mmol/L, ocorre o coma hipoglicêmico (HELLER, 1999; CRYER; POLONSKY, 1998; SHERWIN, 1993).

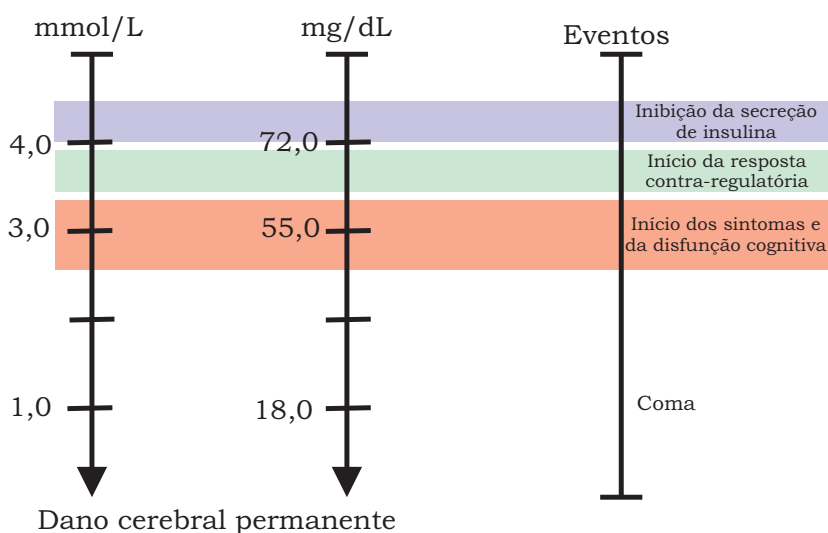


Figura B.2: Representação esquemática dos limiares de glicose sanguínea para a ativação dos diferentes componentes de defesa da hipoglicemia (HELLER, 1999; CRYER; POLONSKY, 1998; SHERWIN, 1993).

B.2 Insulina

A insulina é secretada pela função endócrina do pâncreas, sendo isolada pela primeira vez em 1921. É produzida pelas células β das ilhotas de Langerhans, sendo um marco na área da bioquímica: foi a primeira proteína de comprovada ação hormonal, a primeira proteína sequenciada, a primeira a ser sintetizada por técnicas químicas ou pela técnica do DNA recombinante.

A localização e descrição anatômica do pâncreas (Figura B.3) podem ser assim resumidas:

"O pâncreas é um órgão profundo. Situado na parte posterior do estômago; relaciona-se também com o duodeno, encaixando-se na parte direita deste. Um terço da glândula fica à direita da linha mediana e dois terços à esquerda. (...) É alongado da direita para a esquerda e de baixo para cima, e achatado no sentido ântero-posterior. Descreve uma concavidade posterior, moldada sobre a parte lombar da coluna vertebral no nível de L1 e L2."(LATARJET et al., 1996)

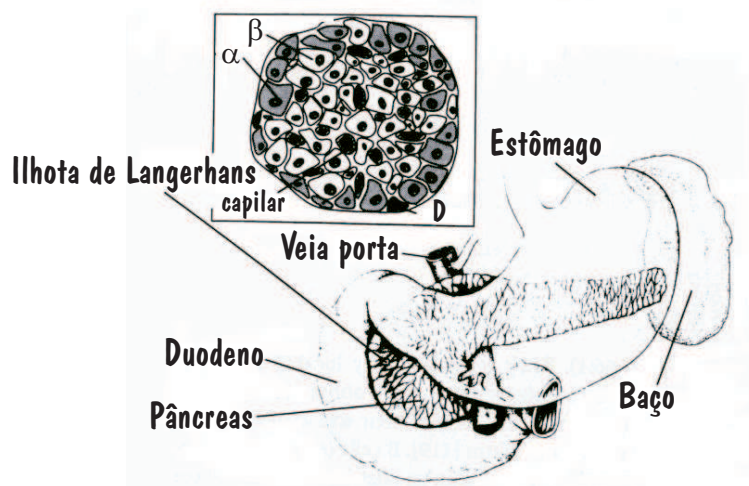


Figura B.3: Pâncreas e sua posição no corpo humano. O detalhe mostra uma ilhota de Langerhans com a distribuição das diferentes células endócrinas – α , β e D (ou δ). Adaptado de (DREWS, 1996).

A insulina é o principal hormônio regulatório da glicose no organismo. Possui ações notadamente anabólicas, ou seja, ela promove a síntese de novos compostos – sejam estes glicogênio, triglicerídeos ou proteínas. Posto de outra forma, a insulina é o principal hormônio responsável pelo armazenamento calórico no organismo. Ela promove a rápida entrada de glicose nas células musculares esqueléticas, adiposas e cardíacas; incrementa a glicogênese; inibe a lipólise no tecido adiposo; estimula tanto a síntese protéica nos músculos quanto a lipogênese no fígado e nos adipócitos (Tabela B.1).

Tabela B.1: Principais ações da insulina, glucagon e catecolaminas no metabolismo energético do fígado (F), músculo esquelético (M) e tecido adiposo (A). Adaptado de Jungermann e Barth (1996).

Ações metabólicas	Insulina			Glucagon			Catecolaminas		
	F	M	A	F	M	A	F	M	A
Entrada de glicose		↑	↑					↑↑	↓
Entrada de aminoácidos	↑	↑	↑	↑					
Entrada de ácidos graxos			↑						
Síntese de glicogênio	↑	↑		↓					
Síntese de ácidos graxos	↑		↑↑						
Gliconeogênese				↑			↑↑ ^a		
Lipogênese	↑		↑						
Síntese protéica	↑	↑							
Degradação de glicogênio	↓	↓		↑			↑	↑↑ ^b	
Glicólise	↑			↓			↑↑		
Lipólise			↓			↑			↑
Degradação protéica				↑↑	↑		↑	↓	

^aApenas após a utilização dos estoques de glicogênio.

^bAção potencializadora

↑, ↑↑ : estimulação, alta estimulação ↓, ↓↓ : inibição, alta inibição.

A glicose sempre é captada pela célula por intermédio de proteínas carreadoras. Foram identificados 5 tipos de transportadores de glicose (*glucose transporter* – GLUT), numerados entre si: GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4 e GLUT5. De modo geral, a ação da insulina pode modificar a captação da glicose pelas estruturas do organismo de 3 modos distintos:

- **Indiferente.** Certos tecidos não têm a sua velocidade de captação de glicose incrementada pela insulina. Seus transportadores de glicose são insulino-independentes – como o GLUT1 existente no cérebro e nos glóbulos vermelhos, e o GLUT5 presente no intestino – ou realizam um transporte ativo em conjunção com os íons de sódio, conforme constatado nos túbulos renais e no intestino delgado;
- **Aumenta por uma Ação Indireta.** O transportador de glicose presente nas células do fígado (GLUT2) também é independente da insulina. Entretanto, ao promover a síntese de glicogênio e a glicólise, a insulina aumenta o transporte de glicose para a células pois aumenta o gradiente de difusão entre os meios intra e extracelulares;

- **Aumenta por uma Ação Direta.** Nos tecidos muscular esquelético, adiposo e cardíaco, o transportador de glicose existente (GLUT4) é altamente sensível à insulina. Como mecanismo de aceleração deste transporte, a insulina promove o recrutamento de transportadores em áreas diferentes da célula, redirecionando-os para o sítio ativo da membrana plasmática.

B.2.1 Fatores que Afetam a Regulação da Insulina

CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE. Alterações na glicemia são o regulador fisiológico mais importante na secreção de insulina. A resposta a este estímulo contudo, não depende apenas da concentração absoluta de glicose no sangue mas também da velocidade observada na mudança da glicemia. A ação de hormônios gastrointestinais sobre o pâncreas faz com que a glicose atue de forma muito mais eficiente na liberação de insulina quando administrada oralmente em vez da via intravenosa. A secreção de insulina em resposta à glicose não é constante mas bifásica. Há uma resposta imediata e mais intensa que se inicia em torno de 1 minuto após o estímulo e cuja duração é de 5 a 10 minutos. A segunda fase é mais prolongada e gradual, cessando apenas com a remoção do estímulo de glicose (Figura B.4).

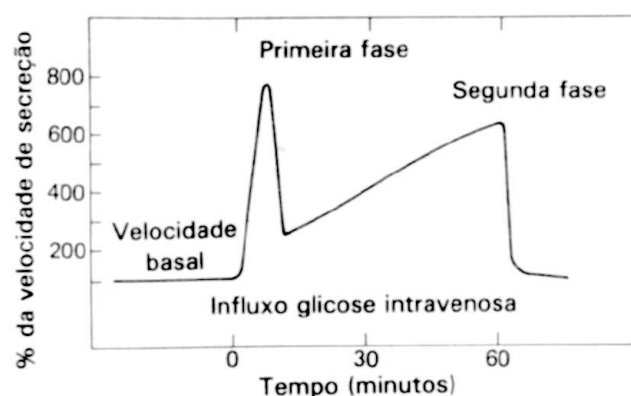


Figura B.4: Padrão bifásico de liberação de insulina em resposta ao aumento da glicemia (MURRAY et al., 1990).

Os efeitos da glicose na secreção insulínica não exigem inervação intacta visto que também ocorrem em pâncreas transplantados. A glicoquinase presente nas células β do pâncreas atua como um sensor de glicose (DREWS, 1996): Ao aumentar a razão $\frac{ATP}{ADP}$ através do ATP

formado pela fosforilação da glicose, a glicoquinase propicia o fechamento dos canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}^+). A despolarização da membrana celular decorrente da carga positiva dos íons potássio é aumentada com a abertura dos canais de cálcio voltagem-dependentes. O aumento do cálcio intracelular provoca a exocitose de grânulos com insulina.

POTÁSSIO. A queda na concentração de potássio reduz a secreção de insulina. A relação da insulina com o potássio é um dos vários mecanismos de realimentação existentes no sistema de controle de malha fechada do metabolismo energético. Isto porque se a queda do potássio sérico inibe a secreção, a insulina existente no plasma promove, em contrapartida, a entrada de potássio nas células. A migração intracelular de potássio ocorre devido a um aumento na atividade da bomba de sódio-potássio, via estimulação da $Na^+ - K^+ATPase$ na membrana celular.

MEDICAÇÃO ANTIHIPERTENSIVA. Dentre as várias classes de medicamentos utilizadas no tratamento da hipertensão arterial, os diuréticos (tiazidas); os bloqueadores β -adrenérgicos seletivos ou não (metoprolol, atenolol, acebutol, ou propanolol, naladol e timolol); e os inibidores simpáticos (metildopa, reserpina, clonidina e guanetidina) podem exercer uma ação inibidora na secreção de insulina. Os diuréticos do grupo das tiazidas, entre outras razões, possuem ação inibidora na secreção insulínica através da perda de potássio na urina (PUIG, 1995).

AGENTES HIPOGLICEMIANTES ORAIS. Os compostos derivados das sulfoniluréias – usados no tratamento de pacientes diabéticos do tipo 2 – reduzem o nível glicêmico através da estimulação da secreção insulínica pelo pâncreas. Em pacientes com o pâncreas inoperante esses medicamentos não são efetivos.

ACETILCOLINA. Potente estimulador da secreção de insulina na presença de glicose, é liberada pelas terminações na inervação parassimpática logo após a ingestão de comida mas antes da absorção da glicose pelo intestino. Entretanto, para que haja um efeito estimulatório potente e prolongado faz-se necessária as presenças de Na^+ e Ca^{2+} extracelulares (DREWS, 1996). Nos músculos, a acetilcolina promove a glicogenólise.

B.3 Hormônios Contra-regulatórios

Hormônios contra-regulatórios são aqueles que promovem o aumento da taxa de glicose sangüínea, controlando e prevenindo hipoglicemias.

GLUCAGON. A ação do glucagon é essencialmente antagônica à insulina. Este hormônio estimula a quebra dos nutrientes armazenados a fim de prover substrato energético para todos os tecidos durante as fases de jejum ao longo do dia. O principal alvo da ação do glucagon é o fígado, uma vez que os músculos e o tecido adiposo não possuem as enzimas necessárias para a liberação na corrente sangüínea da glicose proveniente do quebra das suas reservas. No fígado, o glucagon aumenta – em questão de minutos – a entrada de aminoácidos, a glicogenólise e a degradação de proteínas (Tabela B.1). Estimula também a lipólise no tecido adiposo e a quebra protéica nos músculos (CRYER; POLONSKY, 1998; JUNGEMANN; BARTH, 1996; DREWS, 1996).

CATECOLAMINAS. A principal fonte da noradrenalina presente na circulação são as terminações dos nervos simpáticos enquanto a adrenalina é liberada principalmente através das células da medula adrenal das glândulas supra-renais. As ações das catecolaminas são mediadas pelos receptores α e β -adrenérgicos.

Indiretamente, as catecolaminas possuem ação hiperglicemiante através da inibição α -adrenérgica da secreção de insulina e da estimulação β -adrenérgica da secreção de glucagon. Agem ainda de forma direta, *i.e.* sem alterações nos níveis de outros hormônios, no aumento da gliconeogênese e glicogenólise hepáticas e na ativação da lipólise no tecido adiposo. Possuem também papel ativo também no aumento da glicogenólise muscular ao aumentar a sensibilidade do tecido muscular à ação da acetilcolina (Tabela B.1).

A adrenalina, em especial, mobiliza as matérias-primas necessárias à síntese de glicose (*e.g.* lactato, alanina e glicerol), produzindo em minutos um aumento transitório na produção de glicose; mas também limita a utilização de glicose nos tecidos cujos transportadores sejam sensíveis à insulina (CRYER; POLONSKY, 1998; JUNGEMANN; BARTH, 1996; DREWS, 1996).

CORTISOL E GH. Ambos limitam a utilização periférica de glicose e estimulam sua produção pelo fígado. Atuam em sinergia com os demais hormônios contra-regulatórios, potencializando a ação destes. Entretanto, seus efeitos hiperglicemiantes ocorrem apenas horas depois da queda na glicemia, o que reduz a importância do papel do cortisol e do GH no mecanismo contra-regulatório de resposta à hipoglicemia.

B.4 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) é uma das mais comuns doenças endócrinas em todas as populações de todos os grupos de idade. É uma síndrome causada por uma secreção inadequada de insulina, uma ação deficiente deste hormônio ou por ambos os mecanismos (MANDRUP-POULSEN, 1998). A insulina é o principal hormônio anabólico responsável pela síntese de carboidratos, lipídios e proteínas. Assim, uma deficiência na ação deste hormônio acarreta uma disfunção geral no metabolismo energético do indivíduo.

Os sintomas iniciais do DM podem ser cansaço, fraqueza ou uma fadiga crônica. Como as células musculares e adiposas apresentam dificuldade na captação e metabolização da glicose, este excesso de glicose no sangue – **hiperglicemia** – altera o equilíbrio osmótico, reduzindo a reabsorção de água nos túbulos renais.

Os rins filtram todo este excedente aquoso, gerando uma grande perda líquida através do aumento do volume urinário (**poliúria**) e uma intensa sede - denominada **polidipsia**. Casos de indivíduos diabéticos que urinam 20 litros ao dia já foram registrados (LACERDA, 1988). Ao mesmo tempo, os rins também começam a permitir a presença de glicose na urina - a **glicosúria** (JOSLIN, 1983). Quando a perda de glicose é intensa em neurônios hipotalâmicos acontece a sensação de fome mesmo em indivíduos superalimentados, a **polifagia**.

Esses sintomas foram os responsáveis pela nomenclatura da síndrome. Os médicos gregos e romanos chamavam de diabetes todas as doenças cuja manifestação clínica mais marcante era a poliúria. Caso a urina não tivesse gosto, a doença era o diabetes insipidus –

caracterizado por disfunções na produção do hormônio vasopressina ou antidiurético. A glicosúria era o fator determinante no diagnóstico de DM (GANONG, 1989).

B.4.1 Classificação

A antiga classificação do DM era baseada no grau de dependência de insulina exógena: o diabetes insulino-dependente (IDDM) e o não-insulino-dependente (NIDDM). O novo critério de divisão é baseado na patogênese reconhecendo, pois, a grande heterogeneidade de processos que dão origem ao quadro diabético. Foram determinados quatro grupos (WAREHAM; O'RAHILY, 1998):

Tipo 1. Disfunções de causa imunológica ou idiopáticas das células β pancreáticas, que concorrem para uma deficiência absoluta de insulina.

Tipo 2. Originária de uma resistência à insulina e uma deficiência relativa de insulina ou causada por um defeito na secreção insulínica.

Tipo 3. Patologia secundária a outras condições, tais como doenças do pâncreas, doenças hormonais, síndromes genéticas ou efeito de drogas.

Tipo 4. Diabetes gestacional.

B.4.2 Metabolismo Energético em um Quadro de Deficiência Insulínica

Em um quadro crônico de deficiência de insulina *e.g.*, diabetes tipo 1, são registradas várias alterações na utilização dos substratos energéticos disponíveis. O fígado funciona de modo irrestrito, processando todos os tipos de substratos disponíveis na circulação. Há um aumento na glicogenólise e na síntese de glicose a partir dos outros nutrientes, o que aumenta a concentração de glicose plasmática. Entretanto a concentração da maioria dos substratos energéticos é maior do que a capacidade hepática de processamento, resultando em um acúmulo crescente destes no sangue (Figura B.5 – setas azuis).

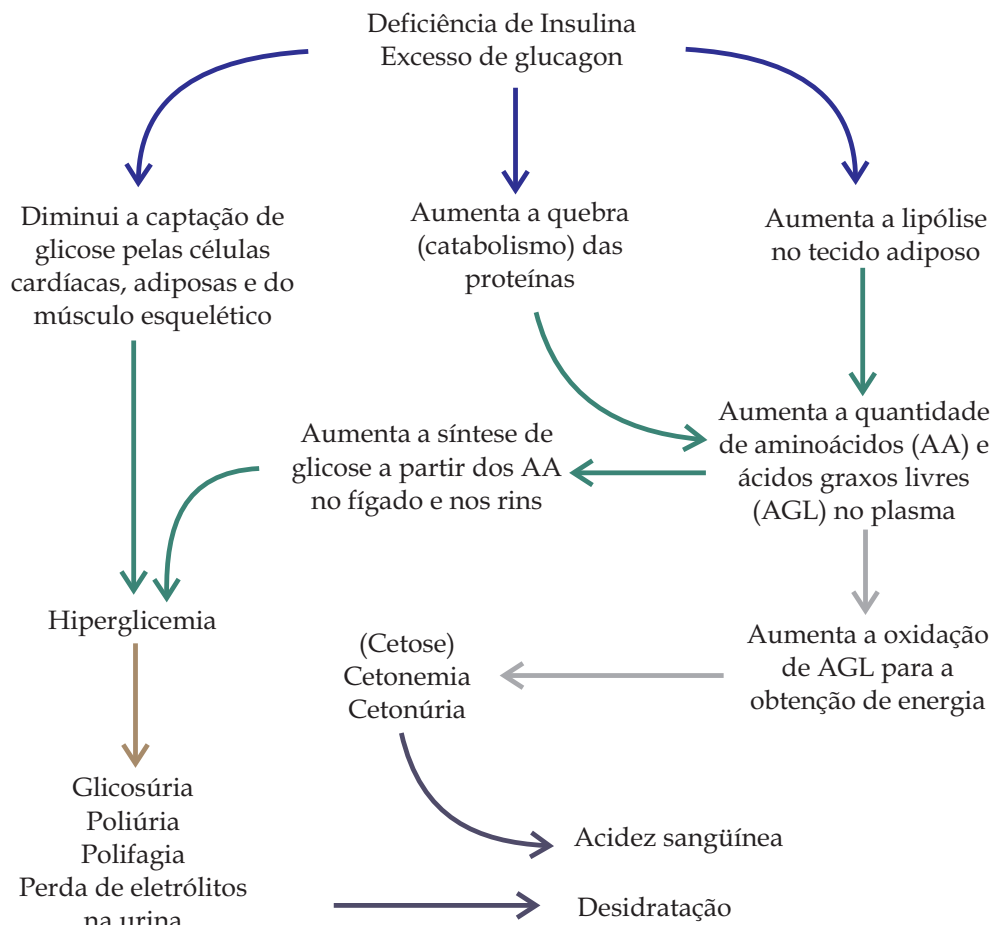


Figura B.5: Diagrama esquemático resumido da desregulação metabólica do diabético tipo 1: (azul) Efeitos primários das alterações hormonais; (verde) Etapas para o desenvolvimento da hiperglicemia; (marrom) Sinais e sintomas usados no diagnóstico da doença; (cinza) Principal fonte energética no metabolismo do organismo; (azul escuro) Condições que acarretam o coma.

Assim, os tecidos são supridos com um sangue cujas concentrações de AGL, corpos cetônicos e glicose são muito maiores do que em condições normais. Os AGL e os corpos cetônicos se difundem passivamente para dentro das células devido a sua natureza hidrofóbica. Uma vez no citoplasma, são processados em acetil CoA e, em seguida, oxidados no ciclo de Krebs.

Devido à grande concentração e rápida difusão destes substratos, é possível que a cadeia oxidativa do ciclo de Krebs não seja capaz de metabolizar toda a acetil CoA gerada. Quando esta acetil CoA gerada no processamento dos AGL e corpos cetônicos se acumula no meio intracelular, há a inibição da via glicolítica do metabolismo celular.

O aporte intracelular de glicose é então interrompido pela ação de dois mecanismos: a diminuição da ação das proteínas transportadoras (em alguns casos, dependentes da insulina); e o acúmulo de substratos resultantes de cadeias intermediárias do metabolismo energético celular (como glicose-6-fosfato e acetil CoA), que inibe a via glicolítica de obtenção energética.

A hiperglicemia (excesso de glicose no sangue) e a cetonemia (excesso de corpos cetônicos em circulação) resultantes desse metabolismo patológico, acarretam o surgimento dos sintomas usados no diagnóstico de DM (Figura B.5 – seta marrom) e também podem induzir ao coma devido à desidratação e acidose sangüínea (SÖNKSEN, 1984).

B.4.3 Diabetes Mellitus e Hipoglicemia

Várias condições podem causar hipoglicemia em pacientes diabéticos (*e. g.* exercícios, álcool, problemas no tratamento, insulina). A prática de exercícios pode acarretar hipoglicemia pois altera os padrões musculares de absorção tanto da glicose quanto da insulina. O álcool, por sua vez, potencializa o efeito dos hipoglicemiantes orais usados no tratamento do diabetes mellitus tipo 2.

Certas características da terapia insulínica também podem ser a causa de hipoglicemias: alterações na absorção do hormônio no local da injeção; a troca entre os diferentes tipos de insulina (convencional para purificada ou animal para humana) sem a correta revisão de dosagem; a injeção do hormônio efetuada de forma incorreta; uma alimentação inadequada no decorrer do dia (CRYER et al., 2003). Desses fatores pode-se concluir falsamente que o principal responsável pela ocorrência de hipoglicemias é o paciente. Entretanto, o freqüente desenvolvimento de um quadro hipoglicêmico durante o tratamento do diabetes é sobretudo iatrogênico²: devido ao estado atual da tecnologia de síntese de insulina.

²*iatrogenia* ... alterações patológicas devidas a qualquer tratamento prescrito. Termo técnico associado ao erro médico.

A insulina pancreática é liberada primeiramente na circulação portal para o controle da produção de glicose hepática. Sendo o fígado um grande sítio de degradação de insulina, sua concentração na circulação periférica é bem menor do que o volume originalmente secretado pelo pâncreas (JUNGERMANN; BARTH, 1996): em jejum, cerca de 200 pmol/L e 80 pmol/L, respectivamente.

O perfil sistêmico de insulina em indivíduos sadios é rigidamente controlado de forma endógena – via concentração de substratos e fatores neuro-humorais – sendo caracterizado por uma concentração basal estável e rápidos picos de produção no período pós-prandial³. Os pacientes diabéticos do tipo 1, em contrapartida, dependem exclusivamente das injeções de insulina aplicadas de forma intermitente. Essa insulina exógena circula periféricamente primeiro, sendo controlada de forma imprecisa apenas pela sua farmacocinese.

Insulina convencional possui absorção relativamente lenta (picos de ação entre 1 e 8 horas após a injeção), o que se traduz em um alto nível de insulina circulante por várias horas com um pico de concentração cujo valor é apenas metade do registrado em indivíduos normais. Adiciona-se a essas considerações, a variabilidade de 50% existente na absorção de insulinas injetadas via subcutânea. Tais condições tornam os pacientes diabéticos consideravelmente vulneráveis à hipoglicemia, em especial durante a noite e antes das refeições (HELLER, 1999; AMIEL, 1998).

³Tais picos são semelhantes à primeira fase retratada na Figura B.4, página 176